

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Iffeza a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Iffeza, inhalační suspenze plněná pod tlakem o síle 50/5, 125/5 a 250/10 mikrogramů, představuje kombinaci dvou dobře známých léčivých látek – flutikazon propionátu a formoterol fumarátu – do přípravku s fixní dávkou. Je určen k použití v rámci léčby astmatu v lékové formě inhalační suspenze plněné pod tlakem ve třech silách a podávané cestou tlakového dávkovacího inhalátoru (pMDI).

Flutikazon propionát je inhalační glukokortikoid s vysokou místní protizánětlivou aktivitou a pozorovanou nižší incidencí nežádoucích účinků než u perorálních kortikosteroidů. Je prokázáno, že flutikazon propionát u pacientů s hyperreaktivitou dýchacích cest omezuje symptomy a exacerbace astmatu a snižuje reaktivitu dýchacích cest vůči histaminu a metacholinu.

Formoterol fumarát je selektivní, dlouho působící agonista β_2 adrenergních receptorů a působí zejména na β_2 adrenergní receptory na hladké svalovině bronchů, kde navozuje relaxaci a bronchodilataci. Formoterol fumarát se používá cestou perorální inhalace při léčbě pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Nástup bronchodilatace po perorální inhalaci formoterolu je rychlý, během 1 až 3 minut, a bronchodilatace po jedné dávce přetrvává po dobu 12 hodin. Formoterol fumarát se používá zvláště u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest, u kterých se nadále vyskytují příznaky i přes léčbu protizánětlivými přípravky, jako jsou inhalační kortikosteroidy.

Jedná se o perorální inhalační přípravky, přičemž kombinovaná terapie inhalačním glukokortikoidem a selektivním dlouhodobě působícím agonistou β_2 adrenergních receptorů se již dlouho používá v rámci běžné léčby astmatu u dospělých i dětí, u nichž je použití této kombinace považováno za vhodné. Specifická léková forma v přípravku s fixní dávkou, obsahující kombinaci těchto dvou dobře známých léčivých látek, flutikazon propionátu a formoterol fumarátu, je ovšem nová.

Žádanou indikací je běžná léčba astmatu, u kterého je vhodné použití kombinovaného přípravku (inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího β_2 agonisty):

- u pacientů, jejichž astma není adekvátně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy a inhalačními krátkodobě působícími β_2 agonisty užívanými „dle potřeby“ [indikace „step-up“] nebo
- u pacientů, jejichž astma není adekvátně kontrolováno ani inhalačními kortikosteroidy ani dlouhodobě působícími β_2 agonisty [indikace „switch“].

Program klinického vývoje přípravku Iffeza byl nastaven pro hodnocení účinnosti a bezpečnosti v zamýšlené populaci pacientů.

Celý program sestával z 18 dokončených studií a zahrnoval téměř 5 000 pacientů. Pět pivotních studií fáze III s přípravkem Iffeza zahrnovalo přibližně 2 500 pacientů a bezpečnostní databáze zahrnovala přes 1 900 pacientů léčených přípravkem Iffeza.

Pivotní klinické studie byly navrženy pro srovnání účinnosti a bezpečnosti přípravku Iffeza s jeho jednotlivými součástmi podávanými samostatně a s jednotlivými součástmi podávanými společně, ale ze samostatných inhalátorů. Podpůrné studie srovnávaly účinnost a bezpečnost přípravku Iffeza s dalšími kombinovanými terapiemi. V rámci programu vývoje byla také hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku Iffeza podávaného pomocí spaceru či bez něj a byla zkoumána účinnost a bezpečnost přípravku Iffeza v rámci odpovídajících podskupin.

Namítající členský stát konstatoval, že ani ve farmakokinetických ani v klinických studiích nebyl předložen důkaz o podobné kontrole zánětu flutikazonem v tomto novém kombinovaném přípravku s fixní dávkou oproti flutikazonu v monoterapii nebo v kombinaci s jiným dlouhodobě působícím β_2 agonistou. V obou zmíněných indikacích byl dříve užíván inhalační kortikosteroid (ICS) nahrazen inhalačním kortikosteroidem v přípravku Iffeza, u nějž byl tento důkaz požadován.

Na základě výsledků farmakokinetických a klinických studií konstatoval namítající členský stát, že zde nedošlo k důkazu ekvivalentní biologické dostupnosti či kontroly zánětu, jelikož:

- v předložených farmakokinetických údajích byla systémová expozice flutikazonu nižší (67 %) po inhalaci přípravku Iffeza než po souběžné inhalaci flutikazonu a formoterolu z monoproduktových pMDI.

Návrh klinických studií nebyl vhodný pro stanovení ekvivalentní kontroly zánětu, jelikož při rozlišování možných rozdílů mezi dvěma přípravky s inhalačními kortikosteroidy jsou exacerbace (zvláště závažné exacerbace) indikovaným parametrem. K rozlišení možného rozdílu je nutná studie s délkou trvání např. 6–12 měsíců. Žádná z předložených klinických studií tak dlouho netrvala.

V rámci přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 bylo požadováno, aby se žadatel vyjádřil k následujícímu: „S přihlédnutím k dostupným farmakokinetickým údajům prokazujícím nižší systémovou expozici součástí tohoto kombinovaného přípravku s fixní dávkou obsahující flutikazon propionát existuje obava, že u pacientů, kteří dostávali tuto kombinaci s fixní dávkou, ať už ze „substituční“ indikace nebo z indikace typu „step-up“, nemusí být stejná úroveň účinnosti s ohledem na dlouhodobou kontrolu astmatu. Žadatel by měl tuto obavu zohlednit s přihlédnutím k relativně krátkému trvání klinické studie a skutečnosti, že formoterol fumarát v tomto kombinovaném přípravku mohl zamaskovat ztrátu kontroly kontrolou symptomů a bronchodilatací.“

Farmakokinetické údaje

Farmakokinetická studie (studie FLT1501), na základě které se objevily obavy, byla provedena za účelem hodnocení komparativní bezpečnosti přípravku Iffeza v porovnání s prodávanými monoproduktovými pMDI. Přibližně 20 subjektům v každém rameni této studie s paralelními skupinami byl podáván přípravek Iffeza 500/20 (500 μ g flutikazon propionátu a 20 μ g formoterol fumarátu) nebo pMDI s 500 μ g flutikazon propionátu společnosti GSK + pMDI s 24 μ g formoterol fumarátu společnosti Novartis. Relativní biologická dostupnost flutikazon propionátu ve stabilním stavu byla po podání přípravku Iffeza 67 % ve srovnání s pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK.

Farmakokinetické údaje ze studie FLT1501 byly srovnány s odpovídající sadou farmakodynamických údajů ze studie FLT3503. Obě tyto farmakokinetické a farmakodynamické studie zahrnovaly stejné koncentrace/dávky přípravku Iffeza, pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK a pMDI s formoterol fumarátem společnosti Novartis a veškeré přípravky v obou studiích byly podávány pomocí stejného spaceru, což umožňuje validní srovnání farmakokinetických a farmakodynamických údajů. Srovnání prokázalo, že přes relativně nižší biologickou dostupnost flutikazon propionátu je účinek na FEV1 před dávkou (který, jak bylo prokázáno ve studii FLT3503, je zprostředkován samostatně flutikazon propionátem) číselně vyšší u přípravku Iffeza 500 μ g/20 μ g než u 500 μ g flutikazon propionátu společnosti GSK (buď samostatně, nebo ve spojení s 24 μ g formoterol fumarátu společnosti Novartis). Zařazení druhé, nižší dávky přípravku Iffeza (100 μ g/10 μ g) do farmakodynamické studie bylo také instruktivní. Účinky na FEV1 před podáním dávky u nízké dávky přípravku Iffeza (100 μ g/10 μ g) byly podobné účinkům u vysoké dávky 500 μ g flutikazon propionátu společnosti GSK (samostatně či v kombinaci s formoterol fumarátem 24 μ g).

Údaje z literatury ukazují, že i když farmakokinetické údaje přesně odrážejí rozdílné ukládání léčiva v plicích u přípravku Iffeza oproti pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK, takové rozdíly

nejdou klinicky významné. Nesoulad mezi farmakokinetickými a farmakodynamickými údaji u přípravku Iffeza dále naznačuje, že farmakokinetické údaje přesně neodrážejí rozdílnou distribuci v plicích a nejsou platnou náhradou klinického účinku. Žadatel předložil několik důvodů, které by mohly případně tento nesoulad vysvětlit: mohlo by jít o funkci odchylky plicní farmakokineticky perorálně inhalovaného přípravku (OIP) od standardních principů farmakokinetiky, tj. na rozdíl od konvenční farmakokinetické analýzy (např. pro tablety) nahrazují koncentrace perorálně inhalovaných přípravků v krvi účinnost spíše „po události“ (než „před událostí“), a standardní farmakokinetická analýza nemusí nezbytně definovat setrvání léčiva v místě působení v plicích.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že rozdíly velikosti účinku pozorované mezi přípravkem Iffeza a flutikazon propionátem společnosti GSK ve studii FLT1501 (relativní biologická dostupnost 67 %) jsou ve stejném rozmezí variance jako rozdíly pozorované mezi pacienty (od inhalace k inhalaci), mezi různými šaržemi téhož přípravku a mezi různými inhalátory obsahujícími totožnou léčivou látku či více léčivých látek a nemají nepříznivé klinické souvislosti, je tedy pravděpodobné, že nejsou klinické významné. Srovnání těchto farmakokinetických a farmakodynamických údajů v rámci studie FLT3503 dále ukázalo, že přes relativně nižší biologickou dostupnost flutikazon propionátu v tomto novém kombinovaném přípravku s fixní dávkou byl účinek na FEV1 před dávkou (který, jak bylo prokázáno ve studii FLT3503, je zprostředkován samostatně flutikazon propionátem) číselně vyšší u přípravku Iffeza 500µg/20µg než u 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK (podávaného buď samostatně, nebo společně s 24 µg formoterol fumarátu společnosti Novartis). Studie FLT 3503 také zahrnovala srovnání nižší dávky přípravku Iffeza, přičemž účinky pozorované u této nižší dávky přípravku Iffeza (100µg/10µg) na FEV1 před dávkou byly podobné účinkům pozorovaným u vysoké dávky 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK (podávaného buď samostatně, či v kombinaci s 24 µg formoterol fumarátu). Výbor CHMP byl toho názoru, že tato zjištění naznačují, že farmakokinetické údaje ze studie FLT1501 neodrážejí přesně distribuci v plicích a v této studii tedy přesně nenahrazují klinickou účinnost přípravku Iffeza.

Výbor CHMP dále poznamenal, že v rámci tohoto vývoje není nutné prokazovat buď farmakokinetickou ekvivalenci či terapeutickou ekvivalenci vůči referenčnímu přípravku, podle předložené žádosti pro fixní dávku podle článku 10b směrnice 2001/83/ES – požadující *kompletní administrativu a kompletní jakost, neklinické a klinické údaje týkající se pouze kombinace*; specifická kombinace těchto dvou dobře známých léčivých látek, flutikazon propionátu a formoterol fumarátu, je nová, a proto nemusí být prokazována ekvivalence / terapeutická ekvivalence.

Maskování nižšího klinického účinku kortikosteroidů dlouhodobě působícím β_2 agonistou

Tři z pěti pivotních studií předložených s touto žádostí o registraci byly navrženy, aby usnadňovaly důkladné, interně validované přezkoumání s ohledem na to, zda dlouhodobě působící β_2 agonista formoterol fumarát „nemaskuje“ nedostatečné účinky přípravku Iffeza na hodnotu FEV1 před dávkou. Tento koncový bod (tj. změna FEV1 z hodnoty před dávkou ve výchozím bodě) byl a priori označen za primární koncový bod pro hodnocení účinku kortikosteroidů.

Žadatel konstatoval, že výběr koncového bodu je konzistentní s pokyny týkajícími se klinického zkoumání léčivých přípravků pro léčbu astmatu - CPMP/EWP/2922/01); je akceptován jako vhodný koncový bod pro měření účinku inhalačního kortikosteroidu dle pokynů CHMP OIP (CPMP/EWP/4151/00 rev.1) a jako zásadní koncový bod ve studiích zkoumajících astma jej obhájí spojený odborný výbor American Thoracic Society a European Respiratory Society (ATS/ERS).

Hodnocení údajů týkajících se FEV1 před dávkou ve třech specifických studiích prokázalo, že ve dvou ze tří studií formoterol fumarát neúčinkoval na FEV1 před dávkou, přičemž ve třetí studii měl formoterol fumarát určitý residuální účinek na hodnotu FEV1 před dávkou, ale tento účinek nebyl dostatečný pro vysvětlení velikosti rozdílu v léčebném účinku na FEV1 před dávkou mezi přípravkem Iffeza a pMDI s flutikazon propionátem.

Výbor CHMP podpořil návrhy klinických studií v rámci programu klinického vývoje ve fázi III a podpořil použití FEV1 před dávkou jako primárního koncového bodu pro účinnost s ohledem na účinek kortikosteroidů. Výbor je také toho názoru, že účinek kortikosteroidů pozorovaný u přípravku Iffeza není menší než účinek u pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK a že formoterol fumarát patrně „nemaskuje“ menší účinek kortikosteroidů. Nezdá se, že by zjevně nižší systémová dostupnost flutikazon propionátu v přípravku Iffeza oproti pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK měla za následek menší klinický účinek. Klinické nálezy ukazují, že flutikazon propionát v přípravku Iffeza nevykazuje inferioritu s ohledem na klinické účinky flutikazon propionátu společnosti GSK.

Kontrola astmatu a exacerbace

Kontrola astmatu je jedním ze dvou základních cílů léčby astmatu (druhým je snížení rizika exacerbací). Jedná se o vícerozměrný koncept zahrnující symptomy, noční probuzení, používání záchranné medikace, plicní funkce a omezení aktivity. Několik koncových bodů, které odrážejí tyto různé aspekty kontroly astmatu, je modulováno dlouhodobě působícími β -agonisty.

Údaje předložené žadatelem ukazují, že kontrola astmatu přípravkem Iffeza je superiorní vůči pMDI se samostatným flutikazon propionátem a že kontrola astmatu přípravkem Iffeza je podobná kontrole dosažené u pMDI s flutikazon propionátem + pMDI s formoterol fumarátem. Co se týče délky trvání pivotních studií (8–12 týdnů), údaje z literatury podporují názor, že léčebné účinky na kontrolu astmatu dosáhnou maximální úrovně během 3 měsíců a poté se udržují. V souladu s tím žadatel požadoval, aby výsledky týkající se kontroly astmatu z pivotních studií mohly být logicky extrapolovány na dlouhé časové období.

Otázka ze strany výboru CHMP naznačovala, že 67% relativní biologická dostupnost součásti přípravku Iffeza obsahující flutikazon propionát oproti pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK by mohla vést k nižšímu účinku inhalačního kortikosteroidu a tento nižší účinek by bylo možné nejlépe hodnotit v 6 až 12měsíční studii exacerbací. Tato hypotéza zase vedla k obavám týkajícím se trvání studií předložených žadatelem v délce 8 až 12 týdnů. Bylo navíc navrženo, aby proměnnou nejpřesněji popisující exacerbace byly „závažné“ exacerbace.

Žadatel nicméně nenalezl žádný důkaz podporující tuto hypotézu v literatuře. Ve studiích srovnávajících dvojnásobnou dávku flutikazon propionátu se nikdy neprokázala dávkově závislá odpověď u exacerbací. Jednalo se o dvě publikované studie, které specificky zahrnovaly pacienty s anamnézou nedávných exacerbací a které byly prováděny po dobu 6 až 12 měsíců (Ind 2003; Verona 2003). Tyto výsledky nenaznačují, že by mírné rozdíly v podání plicních inhalačních kortikosteroidů měly za následek rozdíly v riziku exacerbací.

Co se týče návrhu, aby za optimální proměnnou ke zkoumání možného rozdílu v účinku inhalačních kortikosteroidů byly považovány „závažné exacerbace“, žadatel připojil komentář, že literatura nepodporuje tento úhel pohledu. Literatura dále nepodporuje ani názor, že exacerbace zachycené v rámci klinických studií žadatele nejsou dostačující. Vedoucí globální expertní skupina pro respirační choroby (ATS/ERS) nedávno navrhla standardizované definice klinicky významných exacerbací pro použití v budoucích studiích. Exacerbace zachycené ve studiích žadatele jsou konzistentní s exacerbacemi popisovanými společností ATS/ERS (ačkoli zde existují rozdíly v terminologii).

Podíváme-li se na dostupné údaje ze studií žadatele, byla pravděpodobnost „jakékoli“ exacerbace u srovnání „step-up“ o 33 % vyšší u flutikazon propionátu než u pacientů léčených přípravkem Iffeza ($p=0,019$), zatímco celoroční úroveň exacerbací byla o 49 % vyšší u flutikazon propionátu než u pacientů léčených přípravkem Iffeza ($p=0,004$). Tyto údaje byly vytvořeny v rámci pěti pivotních studií o délce 8 až 12 týdnů a prokazují přínos přípravku Iffeza při ochraně proti exacerbacím oproti monoterapii flutikazon propionátem. Publikované zdroje naznačují, že tyto léčebné rozdíly mohou

v nejhorším případě zůstat nezměněny a v nejlepším případě se v dlouhodobém měřítku mohou projevit jako zlepšení ve prospěch přípravku Iffeza.

Co se týče indikace „switch“, byl podíl pacientů, u kterých došlo k exacerbaci v rámci pilotní studie „switch“ (studie FLT3503), podobný u přípravku Iffeza jako u pacientů léčených flutikazon propionátem + formoterol fumarátem (36,4 %, respektive 35,3 %), ačkoli analýza postrádala možnost diskriminace, jelikož podíl pacientů léčených flutikazon propionátem v monoterapii a počet pacientů, u kterých došlo k exacerbaci, byl podobný (37,4 %). Analýza úrovně exacerbací vztažené k časovému období jednoho roku byla schopna rozlišit mezi účinky léčby vysokou dávkou ICS-LABA (inhalační kortikosteroid – dlouhodobě působící β_2 agonista) (Iffeza 500 μ g/20 μ g a 500 μ g flutikazon propionátu + 24 μ g formoterol fumarátu) a léčby nízkou dávkou ICS-LABA (flutikazon propionát 100 μ g/10 μ g) a 500 μ g flutikazon propionátem v monoterapii. Celkový roční poměr exacerbací dosahující hodnoty 0,98; tj. blíží se jedné, při srovnání přípravku Iffeza 500 μ g/20 μ g oproti 500 μ g flutikazon propionátu + 24 μ g formoterol fumarátu tedy naznačuje non-inferioritu, ale není statisticky definitivní. Údaje týkající se exacerbací nicméně podporovaly noční příznaky a ukončení terapie z důvodu nedostatku údajů týkajících se účinnosti. Bylo prokázáno, že tyto koncové body byly závislé na inhalačních kortikosteroidech a/nebo byly závislé na dávce inhalačních kortikosteroidů a všechny poskytují solidní statistické důkazy, že účinky inhalačních kortikosteroidů u přípravku Iffeza nejsou menší než účinky flutikazon propionátu + formoterol fumarátu. Údaje týkající se FEV₁ před dávkou v této studii, která opět prokázala účinky zprostředkovaný inhalačními kortikosteroidy, neposkytl důkaz o menším účinku inhalačního kortikosteroidu v rámci přípravku Iffeza oproti účinkům pozorovaným u flutikazon propionátu + formoterol fumarátu.

Co se týče terapie „switch“, výbor CHMP přijal diskuzi předloženou žadatelem a byl toho názoru, že klinické účinky přípravku Iffeza s ohledem na kontrolu astmatu a riziko exacerbací jsou srovnatelné s klinickými účinky flutikazon propionátu společnosti GSK a formoterol fumarátu společnosti Novartis podávaným souběžně nebo jsou jim podobné.

Velikost pozorovaných změn u řady sekundárních koncových bodů pomáhá kvantifikovat klinický význam účinků pozorovaných u plicních funkcí a u úrovně exacerbací. Velikost účinku pozorovaného u širokého spektra koncových bodů, jako jsou ukončení terapie z důvodu nedostatečné účinnosti, dní a nocí bez symptomů a množství záchranné medikace, je klinicky významná. Tato zjištění by měla být posuzována společně s výsledky, které ukazují, že klinické účinky přípravku Iffeza jsou srovnatelné s klinickými účinky flutikazon propionátu společnosti GSK a formoterol fumarátu společnost Novartis podávanými souběžně. To dále podporuje klinickou významnost účinků pozorovaných u přípravku Iffeza.

Co se týče indikace „step-up“, výbor CHMP opět akceptoval diskuzi předloženou žadatelem a byl toho názoru, že klinické účinky přípravku Iffeza s ohledem na kontrolu astmatu jsou superiorní vůči klinickým účinkům flutikazon propionátu společnosti GSK podávaného samostatně. Údaje předložené s ohledem na exacerbace prokázaly zvýšený protektivní přínos přípravku Iffeza v porovnání s flutikazon propionátem společnosti GSK podávaným samostatně – pravděpodobnost výskytu jakékoli exacerbace byla o 33 % vyšší a roční úroveň exacerbací byla o 49 % vyšší u pacientů, kteří dostávali flutikazon propionát společnosti GSK, než u pacientů, kteří dostávali Iffeza, $p=0,019$, respektive $p=0,004$.

Prediktivní hodnota údajů týkajících se FEV₁

Pro zodpovězení otázek, které vyvstaly během trvání klinických studií žadatele a pro doplnění údajů týkajících se exacerbací a dalších klinických údajů, žadatel přezkoumal údaje týkající se FEV₁ a jejich predikční hodnoty.

Ve svém nedávném konsenzuálním prohlášení týkajícím se kontroly astmatu a exacerbací společnost ATS/ERS stanovila FEV₁ před dávkou jako základní koncový bod pro studie astmatu a prediktor

rizika budoucí exacerbace. Toto doporučení bylo vytvořeno na základě několika publikovaných studií, které prokázaly prediktivní hodnotu FEV1 před dávkou a náhodného FEV1 / FEV1 po dávce po středně dlouhé a dlouhé časové období. Vlastní krátkodobé a dlouhodobé studie žadatele prokázaly stejnou souvislost mezi FEV1 a budoucím rizikem exacerbací.

Výše zmíněné informace dále doplňuje pozorování z několika publikovaných studií, že FEV1 dosahuje maximálních hodnot přibližně za 8 až 12 týdnů léčby na bázi inhalačních kortikosteroidů a poté je stabilní. Podobný vzorec byl opět zřejmý u vlastní dlouhodobé studie žadatele.

Vzhledem k údajům z klinických studií žadatele: U indikace „step-up“ byly u přípravku Iffeza oproti flutikazon propionátu jak účinky na FEV1 před dávkou, tak po dávce za 8 až 12 týdnů významně vyšší; u indikace „switch“ účinky na FEV1 před dávkou i po dávce číselně favorizovaly přípravek Iffeza oproti flutikazon propionátu + formoterol fumarátu (při srovnání „per protocol“ i „intention-to-treat“ populací).

Závěrem lze říci, že vzhledem k dlouhodobé prediktivní hodnotě FEV1, statické povaze FEV1 po 8 až 12 týdnech léčby a vzhledem ke vzorci údajů týkajících se FEV1 pozorovanému v pěti pivotních studiích vzal výbor CHMP v úvahu, že není důvod očekávat, že dlouhodobé riziko exacerbací u přípravku Iffeza by převyšovalo riziko u samostatného flutikazon propionátu (indikace „step-up“) nebo flutikazon propionátu v kombinaci s formoterol fumarátem (indikace „switch“). Tyto závěry založené na nepřímém hodnocení rizika budoucí exacerbace jsou konzistentní a podporují názory založené na přímém pozorování úrovně exacerbací během klinických studií.

Výbor CHMP byl názoru, že klinické údaje vytvořené po dobu 6 až 12 měsíců pro další objasnění úrovně kontroly astmatu a další hodnocení úrovně exacerbace pozorované u přípravku Iffeza v porovnání se flutikazon propionátem podávaným současně s formoterol fumarátem či samostatně nejsou nutné.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu že,

- výbor zvážil upozornění o přezkoumání záležitosti zahájené Spojeným královstvím podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené žadatelem za účelem vyřešení potenciálně závažného rizika pro veřejné zdraví, zvláště účinnosti s ohledem na dlouhodobou kontrolu astmatu,
- výbor vzal v úvahu, že v přeložených studiích byla dostatečně prokázána celková bezpečnost a účinnost,
- výbor proto dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku Iffeza v platných indikacích je příznivý,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Iffeza a souvisejících názvů zmíněných v příloze III, u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako finální verze, která byla získána v rámci postupu koordinační skupiny (viz příloha I).