

Država članica EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv proizvoda	Djelatna tvar + jačina	Farmaceutski oblik
Ujedinjena Kraljevina	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide	Flutikazon propionat doza od 100 µg, salmeterol ksinafoat doza od 50 µg	Prašak inhalata, dozirani
Ujedinjena Kraljevina	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide	Flutikazon propionat doza od 250 µg, salmeterol ksinafoat doza od 50 µg	Prašak inhalata, dozirani
Ujedinjena Kraljevina	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide Accuhaler	Flutikazon propionat doza od 500 µg, salmeterol ksinafoat doza od 50 µg	Prašak inhalata, dozirani

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) obilježava stalno, obično progresivno, ograničenje protoka zraka povezano s pojačanom upalnom reakcijom u dišnim putovima i plućima. Egzacerbacije i komorbiditeti doprinose ukupnoj ozbiljnosti pojedinih pacijenata [Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD), 2015.]. Simptomi KOPB-a uključuju dispneju, kronični kašalj i kronično stvaranje sputuma. Često se javljaju epizode akutnog pogoršanja tih simptoma (egzacerbacije).

Lijekovi koji sadrže inhalacijske kortikosteroide (ICS) učestalo se upotrebljavaju u liječenju KOPB-a, kao jedini sastojak ili u kombinaciji s beta₂-adrenergičkim agonistom produženog djelovanja (LABA). Terapijski učinak inhalacijskih kortikosteroida smatra se rezultatom suzbijanja upale dišnih puteva, ali su učinci ICS-a na dišne putove u slučaju KOPB-a složeni i mehanizam djelovanja još nije u potpunosti poznat (Finney et al., 2014., Jen et al., 2012.). Međutim, ICS je važna terapijska opcija za određene skupine pacijenata, kao što je utvrđeno u određenim smjernicama za liječenje (izvješće GOLD-a, 2015.).

Lijekovi koji sadrže ICS odobreni na području EU-a za liječenje KOPB-a uključuju aktivne tvari beklometazon, flutikazon propionat, flutikazon furoat, budesonid i flunisolid. Svi ti proizvodi ograničeni su na status lijeka dostupnog samo na liječnički recept. Procjene koje se temelje na dostavljenim podacima upućuju na izloženost desetaka milijuna pacijenata ICS-u kao razredu.

Naznake povećanog rizika od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om čije liječenje uključuje ICS prvi su put uočene u ispitivanju TORCH (Calverley et al., 2007), velikom kliničkom ispitivanju trogodišnjeg liječenja tijekom kojeg se kod pacijenata s KOPB-om uspoređivala kombinacija flutikazon propionata/salmeterola i njihovih sastavnica s placebom. Otada su drugi lijekovi koji sadrže ICS postali predmetom revizija i smatra se da podatke o rizicima od pneumonije povezane s upotrebom tih lijekova u liječenju populacije pacijenata s KOPB-om treba u cijelosti revidirati, kako bi se rizik od pneumonije u toj populaciji pacijenata mogao dodatno precizirati. Europska je komisija stoga 27. travnja 2015. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka te je zatražila od PRAC-a da ocijeni utjecaj navedenih zabrinjavajućih podataka na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže ICS indiciranih u liječenju KOPB-a te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 17. ožujka 2016. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Otkako su rezultati ispitivanja TORCH objavljeni u 2007., proveden je niz velikih meta-analiza objedinjenih podataka. Iako se niz općih kritika može uputiti ispitivanjima uključenima u tim meta-analizama, uključujući poteškoće s točnom identifikacijom pneumonije (posebno u ispitivanjima provedenima prije ispitivanja TORCH), varijacije u populacijama sudionika i usporednim lijekovima, različite stope povlačenja i ispitivanja koja nisu posebno bila namijenjena otkrivanju pneumonije, postojana povezanost između upotrebe ICS-a i povećanog rizika od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om uočena je u svim meta-analizama. Ukupni dokazi iz studija promatranja bili su u skladu s otkrićima randomiziranih kliničkih ispitivanja (RCT) i stoga se smatralo da dokazi i dalje podupiru zaključak da liječenje ICS-om povećava rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om.

Ni jedno kliničko ispitivanje nije izravno ispitivalo rizik od pneumonije kod upotrebe ICS-a i dostupna je samo neizravna usporedba meta-analiza/sistematskih revizija ili iz studija promatranja, uglavnom između budesonida i flutikazona. Rezultati starijih meta-analiza i studija promatranja također su promjenjivi pa tako neki upućuju na veći rizik od pneumonije kod upotrebe flutikazona u usporedbi s

budezonidom, dok drugi rezultati ne upućuju na razliku. Općenito govoreći, zbog promjenjivosti kliničkih podataka i višestrukih nesigurnosti u vezi s metodologijama ispitivanja, ne postoje uvjerljivi klinički dokazi koji bi upućivali na razlike unutar razreda u razmjeru rizika među inhalacijskim kortikosteroidima.

PRAC je stoga zaključio da se pneumonija (kod pacijenata s KOPB-om) treba navesti pod uobičajene nuspojave lijeka u informacijama o svim lijekovima koji sadrže ICS i da se za lijekove s postojećim planom upravljanja rizikom „povećan rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om” treba smatrati važnim utvrđenim rizikom.

Potvrđeno je da se rizik od pneumonije kod ICS-a treba razmatrati u kontekstu, s obzirom na to da je pneumonija intrinzični komorbiditet KOPB-a s određenim predispozicijskim čimbenicima koji pacijente s KOPB-om čine podložnijima tom riziku od drugih. Nadalje, prepoznato je da postoje teškoće povezane s različitim dijagnozama pneumonije ili egzacerbacijom KOPB-a. Kako bi se ublažio rizik od pneumonije, PRAC je zaključio da je u informacije o proizvodu potrebno uključiti upozorenje za zdravstvene radnike i pacijente kako bi bili na oprezu u pogledu mogućeg razvoja pneumonije kod pacijenata s KOPB-om, uzimajući u obzir podudaranje simptoma pneumonije s onima egzacerbacije KOPB-om.

Naposljetku, PRAC je razmotrio učinak s obzirom na reakcije na dozu ICS-a ili utjecaj LABA i drugih istodobno korištenih lijekova na rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om. Neki dokazi upućuju na povećan rizik od pneumonije s povećanjem doze steroida. Smatra se objašnjivim s mehanističkog stajališta da veća doza kortikosteroida može uzrokovati veći stupanj imunosupresije u plućima i dovesti do većeg rizika od pneumonije, ali to nije definitivno dokazano u svim ispitivanjima. Smatra se da je to potrebno navesti u informacijama o proizvodu. Zbog manjka podataka u vezi s potencijalnim učincima drugih razreda lijekova koji se propisuju za KOPB, nije bilo moguće izvući zaključke o utjecaju istodobno korištenih lijekova na rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om.

Naposljetku, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika kod lijekova koji sadrže ICS i dalje povoljan, pod uvjetom da se provedu predložene promjene u informacijama o lijeku.

Razlozi za preporuku PRAC-a

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ koji proizlazi iz podataka o farmakovigilanciji za lijekove koji sadrže inhalacijske kortikosteroide indicirane u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB);
- PRAC je revidirao podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet povezne s povećanim rizikom od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om u vezi s lijekovima koji sadrže inhalacijske kortikosteroide;
- PRAC je zaključio da dokazi podupiru uzročnu povezanost između upotrebe lijekova koji sadrže ICS i povećanog rizika od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om;
- PRAC je također zaključio da ne postoje uvjerljivi klinički dokazi koji bi upućivali na razlike unutar razreda u razmjeru rizika među lijekovima koji sadrže ICS;
- PRAC je zaključio da postoje određeni dokazi o povećanju rizika od pneumonije kao rezultat povećanja doze steroida, iako to nije definitivno dokazano u svim ispitivanjima;
- PRAC je zaključio da je povećan rizik od pneumonije potrebno uključiti u informacije o proizvodu svih lijekova koji sadrže ICS indiciranih u liječenju KOPB-a, s upozorenjem za zdravstvene radnike i pacijente da budu na oprezu u pogledu mogućeg razvoja pneumonije kod