

EEE valstybė narė	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaistinio preparato pavadinimas	Veiklioji medžiaga ir stiprumas	Farmacinė forma
Švedija	Sandoz A-S	Molduo Forspiro	Salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje; flutikazonas, 250 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai milteliai
Švedija	Sandoz A-S	Salmeterol/Fluticasone Sandoz	Salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje; flutikazonas, 500 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai milteliai
Švedija	Sandoz A-S	Setirenol	Salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje; flutikazonas, 250 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai milteliai
Švedija	Sandoz A-S	Setirenol	Salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje; flutikazonas, 500 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai milteliai
Jungtinė Karalystė	Astrazeneca Uk Limited	Symbicort Turbohaler	Budezonidas, 320 µg vienoje dozėje; formoterolio fumarato dihidratas, 9 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai milteliai
Jungtinė Karalystė	Astrazeneca Uk Limited	Symbicort Turbohaler	Budezonidas, 160 µg vienoje dozėje; formoterolio fumarato dihidratas, 4,5 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai milteliai
Jungtinė Karalystė	Chiesi Limited	Formodual	Beklometazono dipropionatas, 100 µg vienu paspaudimu išpurškiamoje dozėje; formoterolio fumarato dihidratas, 6 µg vienu paspaudimu išpurškiamoje dozėje	Suslėgtas inhaliacinis tirpalas
Jungtinė Karalystė	Chiesi Limited	Fostair	Beklometazono dipropionatas, 100 µg vienu paspaudimu išpurškiamoje dozėje; formoterolio fumarato dihidratas, 6 µg vienu paspaudimu išpurškiamoje dozėje	Suslėgtas inhaliacinis tirpalas
Jungtinė Karalystė	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide	Flutikazono propionatas, 100 µg vienoje dozėje; salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai dozuoti milteliai
Jungtinė Karalystė	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide	Flutikazono propionatas, 250 µg vienoje dozėje; salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai dozuoti milteliai
Jungtinė Karalystė	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide Accuhaler	Flutikazono propionatas, 500 µg vienoje dozėje; salmeterolio ksinafoatas, 50 µg vienoje dozėje	Inhaliaciniai dozuoti milteliai

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) pasireiškia nuolatiniu, paprastai progresuojančiu į plaučius patenkančio oro srauto ribojimu, kuris siejamas su stipresne uždegimine reakcija kvėpavimo takuose ir plaučiuose. Paūmėjimai ir gretutinės ligos sunkina bendrą individualių pacientų būklę [Visuotinė obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. GOLD), 2015 m.]. LOPL simptomai – dispnėja, lėtinis kosulys ir lėtinė pagausėjusi skreplių gamyba. Dažnai pacientams pasireiškia ūmaus šių simptomų pasunkėjimo epizodai (paūmėjimai).

Įkvėpiamieji kortikosteroidiniai vaistiniai preparatai plačiai naudojami gydant LOPL ir skiriami kaip monoterapinis vaistas arba kartu su ilgalaikio poveikio beta₂ adrenerginiu agonistu (IPBA). Manoma, kad gydymasis įkvėpiamųjų kortikosteroidų (IK) poveikis pasireiškia dėl to, kad slopinamas kvėpavimo takų uždegimas, bet IK poveikis kvėpavimo takams sergant LOPL yra sudėtingas, ir šis veikimo mechanizmas neviseiškai ištirtas (*Finney et al.*, 2014, *Jen et al.*, 2012). Vis dėlto IK yra svarbi galima gydymo priemonė tam tikroms pacientų grupėms, kaip nurodyta kai kuriose gydymo gairėse (GOLD ataskaita, 2015 m.).

Įvairiose ES šalyse pagal LOPL gydymo indikaciją įregistruotų preparatų su IK sudėtyje yra veikliųjų medžiagų beklometazono, flutikazono propionato, flutikazono furoato, budezonido ir flunizolido. Visi šie preparatai parduodami tik pateikus receptą. Remiantis pateiktais duomenimis apskaičiuoti įverčiai leidžia manyti, kad IK klasės vaistus vartojo dešimtys milijonų pacientų.

Ženklu, kad LOPL sergantiems pacientams vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra IK, padidėja pneumonijos rizika, pirmąkart nustatyta atliekant tyrimą TORCH (*Calverley et al.*, 2007) – didelį klinikinį trejų metų gydymo trukmės tyrimą, kurio metu flutikazono propionato ir salmeterolio derinys buvo lyginamas su atskirais šio derinio vaistais ir placebo, gydant LOPL sergančius pacientus. Nuo tada buvo atlikta kitų preparatų su IK peržiūra ir nuspręsta, kad reikia kartu peržiūrėti visus duomenis apie šių preparatų keliamą pneumonijos riziką LOPL populiacijoje, kad būtų galima išsamiau ištirti pneumonijos rizikos ypatumus šioje pacientų populiacijoje. Todėl 2015 m. balandžio 27 d. Europos Komisija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį pagal LOPL gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra IK, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

2016 m. kovo 17 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Nuo tyrimo TORCH rezultatų paskelbimo 2007 m. atlikta keletas didelių jungtinių duomenų metaanalizių. Nors į šias metaanalizes įtrauktų tyrimų atžvilgiu galima išsakyti nemažai bendro pobūdžio kritikos, įskaitant kritiką dėl sunkumų siekiant tiksliai nustatyti pneumonijos atvejus (ypač atliekant tyrimus prieš tyrimą TORCH), dalyvių populiacijos ir palyginamųjų vaistų skirtumų, skirtingų iš tyrimų pašalintų dalyvių skaičių ir tyrimų, kuriuose nebuvo numatyta galimybė nustatyti pneumonijos atvejus, atliekant visas metaanalizes, buvo matoma nuosekli sąsaja tarp IK vartojimo ir padidėjusios pneumonijos rizikos LOPL sergantiems pacientams. Apskritai stebėjimo tyrimų duomenys atitiko atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatus, todėl nuspręsta, kad šie duomenys taip pat patvirtina išvadą, kad vartojant IK, LOPL sergantiems pacientams kyla didesnė pneumonijos rizika.

Nė vieno klinikinio tyrimo metu pneumonijos rizika vartojant IK nebuvo tiesiogiai analizuojama; atliktas tik netiesioginis metaanalizių ir (arba) sisteminių apžvalgų arba stebėjimo tyrimų duomenų

palyginimas, ir daugiausia buvo lyginami vaistai budezonidas ir flutikazonas. Ankstesnių metaanalizių ir stebėjimo tyrimų rezultatai taip pat buvo nevienodi: kai kurie iš šių tyrimų leidžia manyti, kad vartojant flutikazoną, pneumonijos rizika yra didesnė nei vartojant budezonidą, o atlikus kitus tyrimus, jokie skirtumo nenustatyta. Apskritai dėl klinikinių tyrimų duomenų skirtumų ir daugybės neaiškumų dėl tyrimų metu naudotos metodologijos, įtinkamų klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų galima patvirtinti skirtingų įkvepiamųjų kortikosteroidinių preparatų klasės vaistų keliamos minėtos rizikos dydžio skirtumus, nėra.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad visų preparatų, kurių sudėtyje yra IK, preparato informaciniuose dokumentuose pneumoniją (LOPL sergančių pacientų) reikėtų nurodyti kaip dažną nepageidaujamą reakciją į vaistą, o skiriant preparatus, kurių rizikos valdymo planas yra patvirtintas, „padidėjusią pneumonijos riziką LOPL sergantiems pacientams“ reikėtų vertinti kaip svarbią nustatytą riziką.

Pripažinta, kad bet kokią pneumonijos riziką vartojant IK reikėtų vertinti atsižvelgiant į visas aplinkybes, nes pneumonija yra esminė LOPL sergančių pacientų gretutinė liga ir yra tam tikri išankstiniai veiksniai, dėl kurių kai kurie LOPL sergantys pacientai yra jautresni šiai rizikai, nei kiti. Taip pat pripažinta, kad yra sunkumų, susijusių su diferencine pneumonijos ar LOPL paūmėjimo diagnoze. PRAC laikėsi nuomonės, kad siekiant sumažinti pneumonijos riziką, į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti įspėjimą sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, kad jie turėtų išlikti budrūs dėl galimos pneumonijos rizikos LOPL sergantiems pacientams, atsižvelgiant į tai, kad kai kurie pneumonijos ir LOPL paūmėjimo simptomai yra tokie patys.

Galiausiai PRAC apsvarstė IK dozės ir atsako poveikį arba IPBA ir kitų kartu vartojamų vaistų įtaką LOPL sergantiems pacientams kylančiai pneumonijos rizikai. Kai kurie duomenys leidžia manyti, kad didinant steroidų dozę, didėja ir pneumonijos rizika. Manoma, jog mechanistiškai įmanoma, kad didesnė kortikosteroido dozė gali sukelti stipresnę imunosupresiją plaučiuose ir kelti didesnę pneumonijos riziką, bet patikimai pagrįsti tokią išvadą leidžia ne visų tyrimų duomenys. Nuspręsta, kad šią informaciją reikėtų pateikti preparato informaciniuose dokumentuose. Nesant pakankamai duomenų apie galimą kitų klasių vaistų nuo LOPL poveikį, nebuvo galimybės padaryti išvadų dėl kartu vartojamų vaistų įtakos LOPL sergantiems pacientams kylančiai pneumonijos rizikai.

Taigi, PRAC laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra IK, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti įgyvendinti pasiūlyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Argumentai, kuriais grindžiama PRAC rekomendacija

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra įkvepiamųjų kortikosteroidų (IK), vartojamų pagal lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymo indikaciją, farmakologinio budrumo duomenų;
- PRAC peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis, susijusius su pneumonijos rizika LOPL sergantiems pacientams, kuri padidėja vartojant vaistinius preparatus su IK;
- PRAC priėjo prie išvados, kad pateikti duomenys patvirtinta priežastinį preparatų su IK vartojimo ryšį su didesne pneumonijos rizika LOPL sergantiems pacientams;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad nėra patikimų klinikinių tyrimų duomenų, kurie patvirtintų skirtingų įkvepiamųjų kortikosteroidinių preparatų klasės vaistų keliamos minėtos rizikos dydžio skirtumus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad yra tam tikrų įrodymų, jog didinant steroidų dozę, pneumonijos rizika padidėja, nors patikimai pagrįsti tokią išvadą leidžia ne visų tyrimų duomenys;