

| Държава—членка на ЕИП | Притежател на разрешението за употреба | Име на продукта | Активно вещество + Концентрация | Лекарствена форма |
|------------------------------|---|------------------------|---|--|
| Обединено кралство | Chiesi Limited | Fostair | Беклометазон дипропионат 100µg на инхалация, формотерол фумарат дихидрат 6µg на инхалация | Разтвор под налягане за инхалации |
| Обединено кралство | Glaxo Wellcome Ltd | Seretide | Доза флутиказон пропионат 100µg, доза салметерол ксинафоат 50µg | Прах за инхалация, предварително дозиран |
| Обединено кралство | Glaxo Wellcome Ltd | Seretide | Доза флутиказон пропионат 250µg, доза салметерол ксинафоат 50µg | Прах за инхалация, предварително дозиран |
| Обединено кралство | Glaxo Wellcome Ltd | Seretide Accuhaler | Доза флутиказон пропионат 500µg, доза салметерол ксинафоат 50µg | Прах за инхалация, предварително дозиран |

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Хроничната обструктивна белодробна болест (COPD) се характеризира с персистиращо, обикновено прогресивно, ограничение на въздушния поток, свързано с повишен възпалителен отговор в дихателните пътища и белите дробове. Обострянията и съпътстващите заболявания допринасят за общата тежест при отделните пациенти [Глобална инициатива за обструктивната белодробна болест (GOLD), 2015]. Симптомите на COPD включват диспнея, хронична кашлица и хронично образуване на храчки. Често се наблюдават епизоди на остро влошаване на тези симптоми (екзацербации).

Лекарствените продукти, които съдържат инхалаторен кортикостероид (ICS) се използват широко при лечението на COPD, като самостоятелно лечение или в комбинация с дълго-действащ бета₂ адренергичен агонист (LABA). Счита се, че терапевтичният ефект на инхалаторните кортикостероиди е резултат от потискане на възпалението на дихателните пътища, но ефектите на ICS върху дихателните пътища при COPD са комплексни и механизма на действие не е напълно уточнен (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Въпреки това ICS представляват важна терапевтична алтернатива за определени групи пациенти, което е установено в някои насоки за лечение (GOLD доклад, 2015).

Продуктите, които съдържат ICS, разрешени в ЕС за лечението на COPD, включват активните вещества беклометазон, флутиказон пропионат, флутиказон фуроат, будезонид и флунизолд. Всички тези продукти са ограничени до статус "само по лекарско предписание". Оценките на базата на предоставените данни предполагат експозиция от порядъка на десетки милиони сред ICS, като клас лекарства.

В изпитването TORCH за първи път е разпознат повишен риск от пневмония при пациенти с COPD, лекувани със схеми, съдържащи ICS (Calverley et al., 2007), голямо клинично изпитване с продължителност на лечението от три години, което сравнява комбинацията от флутиказон пропионат/салметерол с отделните съставки при пациенти с COPD. От тогава и други продукти, които съдържат ICS са били обект на разглеждане и е прието, че данните за риска от пневмония с тези продукти в популацията с COPD трябва да бъдат разглеждани като цяло, така че рискът от пневмония в тази популация от пациенти да може да бъде допълнително характеризирани. На 27 април 2015 г. ЕК респективно образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за лекарствена безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните притеснения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ICS, показани за лечението на COPD и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

PRAC приема препоръка на 17 март 2016 г., която след това е разгледана от CHMP в съответствие с член 107k от директива 2001/83/ЕК.

Общо резюме на научната оценка от PRAC

След като са публикувани резултатите от изпитването TORCH през 2007, са проведени няколко големи мета-анализи на сборни данни. Въпреки, че към изпитванията, включени в тези мета-анализи може да бъдат отправени известен брой общи критики, включващи затруднения в точното разпознаване на пневмонията (особено изпитванията преди TORCH), вариации в популациите на участниците и контролните лекарства, различни нива на оттегляне и изпитвания, които не са конкретно насочени към откриване на пневмония, в мета-анализите е наблюдаван повишен риск от пневмония при пациентите с COPD. Като цяло доказателствата от проучванията с наблюдение са в съответствие с откритията в рандомизираните клинични изпитвания (РКИ) и

следователно се счита, че доказателствата продължават да подкрепят заключението, че лечението с ICS повишава риска от пневмония при пациенти с COPD.

Няма клинични изпитвания, които пряко да изследват риска от пневмония при ICS и са налични само непреки сравнения от мета-анализи/системни обзори или други проучвания с наблюдение, основно между будезонид и флутиказон. Резултатите от по-стари мета-анализи и проучвания с наблюдение също са разнообразни, като някои предполагат повишен риск от пневмония с флутиказон в сравнение с будезонид, а други не откриват разлика. Като цяло поради вариабилността в клиничните данни и множеството несигурности по отношение на методологиите на изпитването, няма категорични клинични доказателства за вътрешнокласови разлики в размера на риска по отношение на инхалационните кортикостероидни продукти.

PRAC следователно заключава, че пневмонията (при пациентите с COPD) трябва да бъде добавена, като честа нежелана лекарствена реакция в информацията на продукта за всички продукти, съдържащи ICS и че за продукти със съществуващ план за управление на риска "повишен риск от пневмония при пациенти с COPD" трябва да бъде считано за важен разпознат риск.

Признава се, че всеки риск от пневмония при ICS трябва да бъде взет предвид, тъй като пневмонията е присъщо съпътстващо заболяване при COPD с определени предразполагащи фактори, което прави някои пациенти с COPD по-податливи на този риск от други. Освен това се признава, че има трудности, свързани с диференциалната диагноза на пневмонията или на екзацербацията на COPD. За да се облекчи риска от пневмония, PRAC счита, че трябва да бъде добавено предупреждение в продуктовата информация за здравните професионалисти да бъдат бдителни за възможно развитие на пневмония при пациенти с COPD, като се взема предвид наслагването на симптомите на пневмония с тези на екзацербация на COPD.

Накрая PRAC преценява ефекта доза-отговор на ICS или въздействието на LABA и други съпътстващи лекарства върху риска от пневмония при пациенти с COPD. Някои доказателства предполагат повишен риск от пневмония с повишаване на дозата на стероида. Счита се, че е аналогично вероятно, по-висока доза на кортикостероид да предизвика по-голяма степен на имunosупресия в белия дроб и да доведе до по-висок риск от пневмония, но това не е демонстрирано категорично във всички изпитвания. Обмисляно е това да бъде отразено в информацията за продукта. Поради оскъдността на данните по отношение на потенциалните ефекти на други класове лекарства, предписвани за COPD, не могат да бъдат направени заключения по отношение на въздействието на съпътстващите лекарства върху риска от пневмония при пациенти с COPD.

В заключение PRAC счита, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи ICS, остава благоприятно, при условие че са приложени предложените промени в информацията за продукта.

Основания за препоръката на PRAC

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствената безопасност на лекарствените продукти, съдържащи инхалаторни кортикостероиди (ICS), за лечение на хронична обструктивна белодробна болест (COPD);
- PRAC разглежда данните подадени от притежателите на разрешенията за употреба по отношение на повишения риск от пневмония при пациентите с COPD във връзка с лекарствените продукти, съдържащи ICS;

- PRAC заключава, че предоставените доказателства подкрепят причинна връзка между употребата на продукти, съдържащи ICS и повишения риск от пневмония при пациентите с COPD;
- PRAC също така заключава, че няма категорични клинични доказателства за разлики в рамките на класа по отношение на размера на риска сред продуктите, които съдържат ICS;
- PRAC счита, че съществуват известни доказателства за повишен риск от пневмония при покачване на дозата на кортикостероида, въпреки че това не е демонстрирано категорично във всички изпитвания;
- PRAC счита, че повишеният риск от пневмония трябва да бъде включен в информацията за продукта на всички продукти, които съдържат ICS, показани за лечение на COPD, с предупреждение за здравните специалисти да бъдат бдителни за възможно развитие на пневмония при пациенти с COPD, като се взема предвид наслагването на симптомите на пневмония с тези на екзацербация на COPD.

С оглед на гореизложеното комитетът счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, които съдържат ICS остава благоприятно за лечение на COPD, при спазване на договорените изменения в информацията за продукта.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи ICS, показани за лечение на COPD.

Становище на СМНР

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.