

<b>ETA:n jäsenvaltio</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Valmisteen nimi</b>	<b>Vaikuttava aine + vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>
Yhdistynyt kuningaskunta	Chiesi Limited	Formodual	beklometasonidipropionaatti 100 µg/annos, formoterolifumaraattidihydraatti 6 µg/annos	inhalaatiosumute, liuos
Yhdistynyt kuningaskunta	Chiesi Limited	Fostair	beklometasonidipropionaatti 100 µg/annos, formoterolifumaraattidihydraatti 6 µg/annos	inhalaatiosumute, liuos
Yhdistynyt kuningaskunta	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide	flutikasonipropionaatti 100 µg/annos, salmeteroliksinafoaatti 50 µg/annos	inhalaatiojauhe, annosteltu
Yhdistynyt kuningaskunta	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide	flutikasonipropionaatti 250 µg/annos, salmeteroliksinafoaatti 50 µg/annos	inhalaatiojauhe, annosteltu
Yhdistynyt kuningaskunta	Glaxo Wellcome Ltd	Seretide Accuhaler	flutikasonipropionaatti 500 µg/annos, salmeteroliksinafoaatti 50 µg/annos	inhalaatiojauhe, annosteltu

**Liite II**  
**Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Keuhkohtaumataudissa (COPD) esiintyy pitkäaikaista ja yleensä etenevää hengitysteiden ahtautumista, johon liittyy hengitysteiden ja keuhkojen tulehdusreaktioita. Pahenemisvaiheet ja samanaikaisesti esiintyvät sairaudet vaikuttavat tilan yleiseen vaikeuteen yksittäisillä potilailla [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Keuhkohtaumataudin oireita ovat hengenahdistus, krooninen yskä ja krooninen yskösten muodostuminen. Näiden oireiden äkillinen paheneminen (pahenemisvaihe) on yleistä.

Inhaloitavia kortikosteroideja sisältäviä lääkevalmisteita käytetään yleisesti keuhkohtaumataudin hoitoon yksinään tai yhdessä pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien (LABA) kanssa. Inhaloitavien kortikosteroidien terapeuttisen vaikutuksen katsotaan johtuvan niiden hengitystietulehdusta estävästä vaikutuksesta, mutta inhaloitavien kortikosteroidien vaikutukset hengitysteihin keuhkohtaumataudissa ovat monimutkaisia eikä niiden vaikutusmekanismia ymmärretä täysin (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Inhaloitavat kortikosteroidit ovat kuitenkin tärkeä hoitovaihtoehto joillekin potilasryhmille, kuten joissakin hoitosuosituksissa on määritetty (GOLD-raportti, 2015).

Inhaloitavia kortikosteroideja sisältävissä lääkevalmisteissa, jotka on hyväksytty EU:ssa keuhkohtaumataudin hoitoon, on vaikuttavina aineina beklometasonia, flutikasonipropionaattia, flutikasonifuroaattia, budesonidia ja flunisolidia. Kaikkia näitä lääkevalmisteita saa ainoastaan reseptillä. Annettujen tietojen perusteella potilasaltistuksen inhaloitavien kortikosteroidien luokalle arvioidaan olevan kymmeniä miljoonia.

Signaali, joka viittaa suurentuneeseen keuhkokuumeen riskiin keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla, jotka saavat inhaloitavia kortikosteroideja, tunnistettiin ensin TORCH-tutkimuksessa (Calverley et al., 2007). Se on laaja kliininen kolmivuotinen tutkimus, jossa verrattiin flutikasonipropionaatin ja salmeterolin yhdistelmää näihin ainesosiin yksinään sekä lumelääkkeeseen keuhkohtaumatautipotilailla. Sen jälkeen on arvioitu muita inhaloitavia kortikosteroideja sisältäviä lääkevalmisteita, ja katsottiin, että kaikkiin näihin valmisteisiin liittyvää keuhkokuumeen riskiä keuhkohtaumatautipotilailla olisi arvioitava yhdessä, jotta keuhkokuumeen riskistä tässä potilasryhmässä saataisiin enemmän tietoa. Siksi Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 27. huhtikuuta 2015 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta keuhkohtaumataudin hoitoon tarkoitettujen inhaloitavien kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskitasapainoon ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 17. maaliskuuta 2016 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Sen jälkeen, kun TORCH-tutkimuksen tulokset julkaistiin vuonna 2007, yhdistetyistä tiedoista on tehty useita laajoja meta-analyyseja. Näihin meta-analyyseihin sisältyviä tutkimuksia voidaan arvostella monista syistä, joita ovat esimerkiksi keuhkokuumeen täsmälliseen tunnistamiseen liittyvät vaikeudet (erityisesti ennen TORCH-tutkimusta tehdyissä tutkimuksissa), vaihtelu osallistujaryhmissä ja vertailuvalmisteissa, erilaiset tutkimuksen keskeyttämisen syyt ja tutkimukset, joita ei ollut erityisesti tarkoitettu keuhkokuumeen havaitsemiseen, mutta meta-analyyseissa havaittiin silti johdonmukainen yhteys inhaloitavien kortikosteroidien käytön ja keuhkohtaumatautipotilaiden suurentuneen keuhkokuumeen riskin välillä. Havainnoivista tutkimuksista saatu näyttö vastasi yleisesti satunnaistettujen kliinisten tutkimusten löydöksiä, joten näytön katsottiin edelleen tukevan sitä

johtopäätöstä, että inhaloitavien kortikosteroidien käyttö lisää keuhkohtaumatautipotilaiden keuhkokuumeen riskiä.

Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei tutkittu inhaloitaviin kortikosteroideihin liittyvää keuhkokuumeen riskiä suoraan valmistekohtaisesti, ja saatavissa on ainoastaan meta-analyysihin, järjestelmällisiin katsauksiin tai havainnoiviin tutkimuksiin perustuvia epäsuoria vertailuja, jotka koskevat lähinnä budesonidia ja flutikasonia. Aiempien meta-analyysien ja havainnoivien tutkimusten tuloksissa on myös vaihtelua. Osa tuloksista viittaa siihen, että flutikasoniin liittyy suurempi keuhkokuumeen riski kuin budesonidiin, kun taas toisissa ei havaittu mitään eroa. Kliinisten tietojen vaihtelevuuden ja tutkimusmenetelmiin liittyvien useiden epävarmuustekijöiden vuoksi ei ole pitävää kliinistä näyttöä siitä, että inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien valmisteiden aiheuttaman riskin suuruusluokassa olisi luokan sisäisiä eroja.

Siksi PRAC totesi, että (keuhkohtaumatautipotilaiden) keuhkokuume on lisättävä yleiseksi haittavaikutukseksi kaikkien inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin. Lisäksi "keuhkokuumeen suurentunutta riskiä keuhkohtaumatautipotilailla" on pidettävä merkittävänä tunnistettuna riskinä, jos valmisteelle on tehty riskinhallintasuunnitelma.

Todettiin, että kaikkia inhaloitaviin kortikosteroideihin liittyviä keuhkokuumeen riskejä on tarkasteltava asiayhteydessä, sillä keuhkokuume liittyy luontaisesti keuhkohtaumatautiin ja tiettyjen altistavien tekijöiden vuoksi osa keuhkohtaumatautipotilaista on muita alttiimpia tälle riskille. Lisäksi todettiin, että keuhkokuumeen ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen erotusdiagnoosi on ongelmallinen. PRAC katsoi, että keuhkokuumeen riskiä voidaan pienentää lisäämällä tuotetietoihin terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tarkoitettu varoitus siitä, että mahdollista keuhkokuumeen kehittymistä keuhkohtaumatautipotilailla on seurattava ja on huomioitava, että keuhkokuumeen ja keuhkohtaumataudin pahenemisen oireet ovat päällekkäisiä.

Lisäksi PRAC tarkasteli inhaloitavien kortikosteroidien annosvastevaikutusta sekä LABAn ja muun samanaikaisen lääkityksen vaikutusta keuhkohtaumatautipotilaiden keuhkokuumeen riskiin. Jotkin todisteet viittaavat siihen, että steroidiannoksen nostaminen suurentaa keuhkokuumeen riskiä. On mekanistisesti mahdollista, että suuri kortikosteroidiannos voi lisätä immunosuppressiota keuhkoissa ja aiheuttaa suuremman keuhkokuumeen riskin, mutta tätä ei ole osoitettu pitävästi kaikissa tutkimuksissa. Tähän on kuitenkin syytä viitata tuotetiedoissa. Koska muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettyjen lääkeluokkien mahdollisista vaikutuksista on niukasti tietoja, samanaikaisen lääkityksen vaikutuksesta keuhkohtaumatautipotilaiden keuhkokuumeen riskiin ei voitu tehdä johtopäätöksiä.

PRAC totesi, että inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskitasapaino on yhä suotuisa, kun tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

### **Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle**

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski inhaloitavia kortikosteroideja sisältäviä lääkevalmisteita, jotka on tarkoitettu keuhkohtaumataudin hoitoon.
- PRAC tarkasteli myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja, jotka koskivat inhaloitavia kortikosteroideja sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvää suurentunutta keuhkokuumeen riskiä keuhkohtaumatautipotilailla.
- PRAC totesi, että toimitettu näyttö tukee syy-yhteyttä inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden ja keuhkohtaumatautipotilaiden suurentuneen keuhkokuumeriskin välillä.

- PRAC totesi myös, että ei ole pitävää kliinistä näyttöä siitä, että inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien valmisteiden aiheuttaman riskin suuruusluokassa olisi luokan sisäisiä eroja.
- PRAC otti huomioon, että suuriin steroidiannoksiin liittyvästä suurentuneesta keuhkokuumeen riskistä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole osoitettu pitävästi kaikissa tutkimuksissa.
- PRAC katsoi, että kaikkien keuhkoastumataudin hoitoon tarkoitettujen inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on lisättävä maininta suurentuneesta keuhkokuumeen riskistä sekä terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tarkoitettu varoitus siitä, että mahdollista keuhkokuumeen kehittymistä on seurattava keuhkoastumatautipotilailla huomioon ottaen sen, että keuhkokuumeen ja keuhkoastumataudin pahenemisvaiheen oireet ovat päällekkäisiä.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskitasapaino on edelleen suotuisa keuhkoastumataudin hoidossa, kun tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että inhaloitavia kortikosteroideja sisältävien lääkevalmisteiden, jotka on tarkoitettu keuhkoastumataudin hoitoon, myyntilupien ehtoja muutetaan.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.