

**Dlouhodobě působící beta agonisté - Long-Acting Beta Agonists (LABA) –  
Zvýšené riziko exacerbace astmatu  
Finální znění SmPC a PL schválené PhVWP v říjnu 2010**

*Doc.Ref.: CMDh/PhVWP/026/2010  
November 2010*

**SPC**

- LABA se nesmí použít jako lék první volby při léčbě astmatu
- LABA se mohou použít pouze v přídatné léčbě astmatu, jestliže inhalační kortikosteroidy nejsou dostatečné k adekvátní kontrole astmatu.
- Pacienti nesmí zahájit léčbu LABA při exacerbaci astmatu nebo při významném zhoršení astmatu nebo při akutní deterioraci astmatu.
- V případě dosažení kontroly astmatu by se mělo zvážit postupné snížení terapeutické dávky LABA. Při snižování dávky LABA jsou důležité pravidelné kontroly.
- K léčbě má být použita nejnižší účinná dávka LABA.
- Při léčbě LABA se mohou objevit závažné nežádoucí účinky související s astmatem. Pacientům by mělo být doporučeno pokračovat v léčbě LABA, ale měli by konzultovat svůj zdravotní stav s lékařem, pokud se během léčby symptomy astmatu nedaří zvládnout a nebo se zhoršují.

**PIL**

PIL by měl poskytnout jasnou informaci, že pacienti musí užívat LABA vždy současně s inhalačními kortikosteroidy, a že léčba inhalačními kortikosteroidy nemá být přerušena při zahájení léčby LABA. PIL by měl zdůraznit, že pacienti mají konzultovat svůj zdravotní stav s lékařem, jestliže je jejich astma při léčbě LABA nedaří zvládnout nebo se zhoršuje. PIL by měl obsahovat informaci o tom, že lékař může zvážit, zda je vhodné snížit dávku LABA jakmile jsou astmatické symptomy dobře kontrolovány.

<b>Specifické znění textu SPC pro jednotlivé skupiny léčivých přípravků</b>
---

**1) Léčivé přípravky obsahující pouze salmeterol nebo formoterol**

- PhVWP schválila doplnění následujícího textu do sekce 4.4 SPC u přípravků obsahujících pouze salmeterol nebo formoterol:

*“I když je [přípravek] určen k přídatné léčbě astmatu v případě, že inhalační kortikosteroidy neposkytují dostatečnou kontrolu projevů astmatu, pacienti nesmí zahájit léčbu [přípravkem] při akutní těžké exacerbaci astmatu nebo při významném zhoršení astmatu nebo při akutní deterioraci astmatu.*

*V průběhu léčby [přípravkem] se mohou objevit závažné nežádoucí účinky související s astmatem nebo exacerbace astmatu. Jestliže se symptomy astmatu nedaří zvládnout nebo se zhoršují po zahájení léčby, pacienti by neměli přerušovat léčbu ale konzultovat svůj zdravotní stav s lékařem.*

□

Následující doplňující text by měl být přidán do SPC hned před odkazem na použití inhalačních kortikosteroidů s LABA:

*“[přípravek] nesmí být užíván (a není dostatečný) jako lék první volby při léčbě astmatu.”*

□

Následující doplňující text byl navržen k přidání do SPC za odkaz ohledně přetrvávání projevů astmatu při léčbě LABA:

*“V případě dosažení kontroly astmatu by mělo být zváženo postupné snížení terapeutické dávky [Přípravku]. Při snižování dávky LABA jsou důležité pravidelné kontroly. K léčbě má být použita nejnižší účinná dávka [Přípravku].”*

## **2) léčivé přípravky obsahující fixní kombinaci formoterolu nebo salmeterolu s inhalačními kortikosteroidy**

□

U těchto přípravků je již text podobný výše uvedenému znění (pro monokomponentní přípravky se salmeterolem nebo formoterolem) přítomen v SPC. Aby se zabránilo opakování nebo zmatení informace ohledně užívání steroidů, byl schválen následující text:

*“Pacienti nesmí zahájit léčbu [přípravkem] při exacerbaci astmatu nebo při významném zhoršení astmatu nebo při akutní deterioraci astmatu.*

*Při léčbě [přípravkem] se mohou objevit závažné nežádoucí účinky související s astmatem nebo exacerbace astmatu. Jestliže se symptomy astmatu nedaří zvládnout nebo se zhoršují po zahájení léčby [přípravkem], pacienti by neměli přerušovat léčbu, ale konzultovat svůj zdravotní stav s lékařem.”*

□

Za již existující text týkající se deteriorace kontroly astmatu při léčbě přípravkem má být doplněn následující text:

*“Jakmile je dosaženo kontroly astmatu, mělo by být zváženo postupné snížení terapeutické dávky [Přípravku]. Při snižování dávky [přípravku] jsou důležité pravidelné kontroly. K léčbě má být použita nejnižší účinná dávka [Přípravku] (viz sekce 4.2).”*

□

Upozornění, týkající se pravidelné kontroly při vysazování léčby, by mělo být uvedeno také v sekci 4.2 v SPC u přípravku **Seretide**:

*“Jakmile je dosaženo kontroly astmatu, měla by se přehodnotit léčba a mělo by se zvážit postupné snížení terapeutické dávky a převod na samotný inhalační kortikosteroid. Při snižování dávky [přípravku] jsou důležité pravidelné kontroly.*

### **Pro Symbicort**

byl schválen následující text. (Toto znění se nevztahuje na Seretide, který je indikován pro pokusné užití při zahajovací léčbě astmatu)

*“Symbicort se nesmí použít jako lék první volby při léčbě astmatu..”*

### 3) Léčivé přípravky obsahující salmeterol

□

Bylo dohodnuto následující znění pro sekci 4.4:

“Údaje z rozsáhlé klinické studie (the Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) naznačují, že afro-američtí pacienti užívající salmeterol mají vyšší riziko závažných respiračních onemocnění nebo úmrtí v porovnání s pacienty užívajícími placebo (viz sekce 5.1). Není známo, zda je to způsobeno farmakogenetickými nebo jinými faktory. Proto by pacienti černošského afrického nebo afro-karibského původu neměli přerušovat léčbu, ale konzultovat svůj zdravotní stav s lékařem, jestliže projevy astmatu nejsou pod kontrolou nebo se zhoršují po zahájení léčby [přípravkem].”

□

Bylo dohodnuto následující doplňující znění pro sekci 5.1, které by upřesnilo výsledky studie SMART:

“Bezpečnost

*The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)*

SMART byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, paralelní studie trvající 28 týdnů v USA, kdy 13 176 pacientů bylo randomizováno na léčbu salmeterolem (2x denně 50 $\mu$ g) a 13 179 pacientů na placebo jako přídatná léčba k obvyklé astmatické léčbě. Do studie byli zahrnuti pacienti od  $\geq 12$  let, mající astma a v současnosti užívající astmatickou léčbu (ne však LABA). Počáteční léčba inhalačními kortikosteroidy byla zaznamenána, nebyla však podmínkou pro zařazení do studie. Primární parametr ve studii SMART byl souhrnný počet respiračních úmrtí a život ohrožujících stavů souvisejících s respiračním systémem.

*Klíčové výsledky ze studie SMART: primární parametr*

Skupina pacientů Patient group	Počet příhod (primární parametr)/počet pacientů		Relativní riziko (95% konfidenční interval)
	salmeterol	placebo	
Všichni pacienti	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Afroameričtí pacienti	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

(Riziko uvedené v závorce je statisticky významné na 95% hladině).

*Klíčové výsledky ze studie SMART u pacientů užívajících inhalační kortikosteroid na počátku studie: sekundární parametry*

	Počet příhod (sekundární parametry)/ počet pacientů	Relativní riziko (95% konfidenční interval)
--	---	---

			interval)
	salmeterol	placebo	
<i>Respirační úmrtí</i>			
<i>Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy</i>	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
<i>Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy</i>	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
<i>Souhrnný počet úmrtí nebo život ohrožujících stavů souvisejících s astmatem</i>			
<i>Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy</i>	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
<i>Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy</i>	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
<i>Úmrtí související s astmatem</i>			
<i>Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy</i>	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
<i>Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy</i>	9/7049	0/7041	*

\* nelze spočítat, neboť se nevyskytl žádný případ v placebo skupině. Tučně zvýrazněná čísla jsou statisticky významná na 95% hladině. Sekundární parametry ve výše uvedené tabulce dosáhly statistické významnosti v rámci celého souboru. Sekundární parametry jako souhrn úmrtí z jakékoliv příčiny a život ohrožující stavy, úmrtí z jakékoliv příčiny, či hospitalizace z jakékoliv příčiny, nedosáhly statistické významnosti v rámci celého souboru.

### Specifické znění textu PIL

#### Specific wording which should be included in the PIL

V souladu se změnami v SPC navrhujeme doplnění následujícího textu do PIL přípravků obsahujících salmeterol nebo formoterol:

Jestliže při používání [přípravku] začnete pociťovat nástup dušnosti nebo sipání, pokračujte v léčbě, ale co nejdříve vyhledejte lékaře, protože můžete potřebovat další doplňující léčbu.

“V případě dosažení dobré kontroly astmatu může Váš lékař zvážit vhodnost postupného snížení dávky [Přípravku]”