

## Hosszú hatású béta-agonisták (LABA) - Az asztma-tünetek fellángolásának fokozott kockázata

### Végleges SPC és PIL megfogalmazások a PhVWP 2010 októberi állásfoglalása alapján

Doc. Ref.: CMDh/PhVWP/026/2010  
2010 november

#### ALKALMAZÁSI ELŐIRÁS

- LABA nem alkalmazható az asztma kezdő kezelésére
- LABA csak akkor alkalmazható, mint kiegészítő kezelés, ha az inhalációs kortikoszteroidok (ICS) nem biztosítanak megfelelő kontrollt az asztma tüneteire
- Nem kezdhető LABA-kezelés az asztma fellángolása esetén, és azoknál a betegeknél sem indítható, akiknél az asztma jelentősen rosszabbodik, vagy akutan súlyosbodik.
- Amint sikerül az asztma tüneteinek kontrollálása, fontolóra kell venni a LABA dózis fokozatos csökkentését; fontos a betegek rendszeres ellenőrzése a kezelés leépítésekor
- A LABA legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni
- Súlyos asztmával kapcsolatos események előfordulhatnak a kezelés során. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy folytassa a LABA-val történő kezelést, viszont forduljon orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak.

#### BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A betegtájékoztatónak világossá kell tennie a beteg számára, hogy mindig használnia kell az inhalációs kortikoszteroidot (ICS) a LABA-val együtt, valamint, hogy az ICS kezelés nem állítható le a LABA kezelés megkezdésekor. A betegtájékoztatónak rá kell világítani arra is, hogy forduljon orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a LABA alkalmazásakor.

A betegtájékoztatóban meg kell említeni, hogy az orvos szükségesnek tarthatja a LABA adagjának fokozatos csökkentését, amennyiben az asztmás tünetek jól kontrolláltak.

Speciális figyelmeztetések, melyeket az Alkalmazási előírásnak tartalmaznia kell

#### 1. Monokomponensű szalmeterol és formoterol tartalmú készítmények

- Az SPC 4.4 pontjának az alábbi PhVWP által elfogadott szövegeket kell tartalmaznia a monokomponensű szalmeterol és formoterol készítmények esetében.

*„Bár a (terméknév)-vel történő kiegészítő (add-on) kezelés bevezethető, ha az inhalációs kortikoszteroid nem biztosít megfelelő kontrollt az asztma kezelésére, a betegek nem alkalmazhatják a (terméknév)-et először az asztma akut súlyos fellángolásakor, az asztma tüneteinek jelentős rosszabbodásakor vagy akut súlyosbodásakor.*

*Súlyos, az asztmával összefüggő nemkívánatos események és exacerbatio fordulhat elő a (terméknév)-vel történő kezelés során. Meg kell kérni a beteget, hogy folytassa a*

*kezelést, de forduljon orvoshoz, ha az asztma tünetei továbbra sem javulnak vagy súlyosbodnak a (terméknév)-vel történő kezelés megkezdését követően.*”

- Az SPC-nek a további kiegészítő figyelmeztetést kell tartalmaznia közvetlenül azelőtt, hogy utalás történik az inhalációs szteroid LABA-val történő alkalmazására.

*„A (terméknév) nem alkalmazható (és nem elegendő) az asztma kezdő kezelésére”*

- A további kiegészítő figyelmeztetés feltüntetése javasolt az SPC-ben, miután utalás történt a LABA mellett perzisztáló tünetekre.

*“Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, fontolóra kell venni a (TERMÉKNÉV) adagjának fokozatos csökkentését. Fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése a kezelés leépítésekor. A (TERMÉKNÉV) legkisebb hatásos dózisát kell alkalmazni.*

## **2. Formoterol vagy szalmeterol és inhalációs szteroid fix dózisú kombinációját tartalmazó készítmények**

- Ezeknél a készítményeknél az SPC már tartalmaz néhány figyelmeztetést, ami hasonló a fenti elfogadott figyelmeztetésekhez. Az ismétlődés vagy a szteroid használattal kapcsolatos bármiféle félreértés elkerülése érdekében az alábbi megállapodás született a megfogalmazással kapcsolatosan:

*„A beteg kezelését nem szabad elkezdni (terméknév)-vel exacerbatio esetén, ha az asztma tünetei jelentősen rosszabbodnak vagy akután súlyosbodnak. Súlyos asztmával kapcsolatos nemkívánatos események és exacerbatio fordulhat elő a (terméknév)-vel történő kezelés során. Meg kell kérni a beteget, hogy folytassa a kezelést, de forduljon orvoshoz ha az asztma tünetei továbbra sem javulnak vagy súlyosbodnak a (terméknév)-vel történő kezelés megkezdését követően.”*

- [A következő figyelmeztetést kell beilleszteni a készítménnyel kapcsolatos kontroll romlását illetően]

*“Amint sikerült kontrollálni az asztma tüneteit, fontolóra kell venni a (TERMÉKNÉV) adagjának fokozatos csökkentését. A kezelés leépítésekor fontos a beteg rendszeres ellenőrzése. A (TERMÉKNÉV) legkisebb hatásos dózisát kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).”*

- A Seretide SPC 4.2 pontjának az alábbi figyelmeztetést kell tartalmaznia a beteg rendszeres felülvizsgálatára vonatkozóan a kezelés leépítésekor

*“Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, a beteg kezelését felül kell vizsgálni, és fontolóra kell venni a kezelés leépítését egyedüli inhalációs kortikoszteroidra. A kezelés leépítésekor fontos a beteg rendszeres ellenőrzése.”*

### **Symbicort esetében:**

- A következő figyelmeztetés is elfogadásra került (ezt a figyelmeztetést ne használja Seretide esetében, amely annak kísérleti felhasználást jelzi az asztma kezdeti kezelésében):

“A Symbicort nem alkalmazható az asztma kezdő kezelésére.”

### 3. Szalmeterol tartalmú készítmények

- 4.4 pont esetében elfogadott szöveg

*Egy nagy klinikai vizsgálat (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) adatai arra utalnak, hogy az afro-amerikai betegek szalmeterol alkalmazása esetén veszélyeztetettebbek a súlyos légzéssel kapcsolatos események vagy halálozás tekintetében a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont). Nem ismert, hogy ennek farmakogenetikai vagy más oka van-e. A fekete-afrikai vagy afro-karibi származású betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a (terméknév) alkalmazása alatt.*

- 5.1 pontban a következő elfogadott figyelmeztetés feltüntetése, a SMART vizsgálat eredményeinek részletezése:

*“Figyelmeztetés*

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

*A SMART az USA-ban végzett, 28 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo kontrolllos, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat volt. A randomizáció alapján 13 176 beteget kezeltek szalmeterollal (naponta 2-szer 50 mikrogramm), 13 179 beteg pedig placebót kapott a szokásos asztma ellenes terápiája mellett. 12 éven felüli asztmás betegeket vontak be a vizsgálatba, akik már részesültek valamilyen asztma -ellenes kezelésben (de nem hosszú hatású béta-agonistát (LABA) kaptak). Ha a beteg a vizsgálat kezdetekor használt inhalációs szteroidot (ICS), ezt feljegyezték, de a vizsgálatba kerüléshez nem volt követelmény. A SMART vizsgálatban az elsődleges végpont a légzőszervi megbetegedéssel összefüggő halálozás és életveszélyes események együttes száma volt.*

*A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai: elsődleges végpont*

<i>Betegcsoport</i>	<i>Elsődleges végpont események száma / betegek száma</i>		<i>Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum)</i>
	<i>szalmeterol</i>	<i>placebo</i>	
<i>Összes beteg</i>	<i>50/13 176</i>	<i>36/13 179</i>	<i>1,40 (0,91, 2,14)</i>
<i>Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek</i>	<i>23/6127</i>	<i>19/6138</i>	<i>1,21 (0,66, 2,23)</i>
<i>Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek</i>	<i>27/7049</i>	<i>17/7041</i>	<i>1,60 (0,87, 2,93)</i>
<b><i>Afro-amerikai betegek</i></b>	<b><i>20/2366</i></b>	<b><i>5/2319</i></b>	<b><i>4,10 (1,54, 10,90)</i></b>

(A vastag betűvel kiemelt kockázat 95%-os szinten statisztikailag szignifikáns.)

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai a vizsgálat kezdetén történő inhalációs szteroid használat szerint: másodlagos végpontok

	Másodlagos végpont események száma / betegek száma		Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum)
	szalmeterol	placebo	
<i>Légzőszervi megbetegedéssel összefüggő halálozás</i>			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
<i>Asztmával kapcsolatos halálozások vagy életveszélyes események együttesen</i>			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<i>Asztmával kapcsolatos halálozások</i>			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	9/7049	0/7041	*

(\*nem lehetett kiszámítani, mivel a placebo csoportban nem volt semmilyen esemény. A vastag betűvel kiemelt kockázat 95%-os szinten statisztikailag szignifikáns. A táblázatban feltüntetett másodlagos végpontok statisztikailag szignifikáns értékeket értek el az egész populációban.) A másodlagos végpontok: a bármilyen okból bekövetkezett halálozások vagy életveszélyes események kombinációja, illetve a bármilyen okból bekövetkezett halálozások vagy kórházi kezelést igénylő események, az egész populációban nem értek el statisztikailag szignifikáns értéket.

Speciális figyelmeztetések, melyeket a betegtájékoztatónak tartalmaznia kell
--

A betegtájékoztató (PIL) tükrözze ezeket az SPC változtatásokat szalmeterol- és formoterol tartalmú készítmények esetében, javasolt az alábbiak feltüntetése:

Ha úgy érzi, hogy légzése neheztette vált vagy zihál a (TERMÉKNÉV) használatakor, folytassa a (TERMÉKNÉV) alkalmazását, de amilyen hamar csak lehet, forduljon orvoshoz, mert kiegészítő kezelésre lehet szüksége. Amennyiben asztmája jól kontrollált, kezelőorvosa indokoltnak tarthatja a (TERMÉKNÉV) adagjának csökkentését.