

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego LifsarPulmojet, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest typem obturacyjnej choroby płuc charakteryzującej się przewlekłe zmniejszonym przepływem powietrza przez drogi oddechowe. Główne objawy to duszność, kaszel i produkcja plwociny. Choroba ta jest często związana z paleniem tytoniu i może prowadzić do przewlekłej niewydolności oddechowej.

Prowadzone przez dłuższy czas badania czynności płuc wykazały, że stopień ograniczenia przepływu powietrza jest silnie uzależniony od palenia papierosów i narażenia na pył. Częstość występowania choroby w krajach rozwiniętych oszacowano na 84 przypadki na 100 000 mieszkańców. Brak jest dokładnych szacunków w wielu krajach. POChP dotyczy dwa razy częściej mężczyzn niż kobiet, ale różnica ta zmniejsza się, ponieważ w ciągu ostatnich kilku lat w krajach rozwiniętych na całym świecie wzrosła liczba kobiet palących oraz ze względu na fakt, że w krajach rozwijających się kobiety niepalące narażone są na działanie produktów spalania biomasy.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), POChP zajmuje czwarte miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie, powodując 2,75 miliona zgonów rocznie, co stanowi 4,8% łącznej liczby zgonów.

VI.2.2 Podsumowanie dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Rozpoznanie POChP należy rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 35 lat, u których występuje czynnik ryzyka (najczęściej palenie) i którzy zgłaszają się z objawami, takimi jak duszność wysiłkowa, przewlekły kaszel, regularna produkcja plwociny, częste zapalenie oskrzeli w okresie zimowym lub świszczący oddech. Zachęcanie chorych na POChP do zaprzestania palenia jest jednym z najważniejszych elementów ich leczenia.

Badanie TORCH było 3-letnim badaniem przeprowadzonym w celu oceny wpływu leczenia produktem zawierającym salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 + 500 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę, lub placebo na wszystkie przyczyny mogące powodować zgon u pacjentów z POChP. **Istniała tendencja w kierunku poprawy przeżycia u pacjentów leczonych produktem zawierającym salmeterol z flutykazonu propionianem w porównaniu do placebo w ciągu 3 lat**, jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej $p \leq 0,05$. Odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 3 lat z powodu przyczyn związanych z POChP wynosił 6,0% dla placebo, 6,1% dla salmeterolu, 6,9% dla flutykazonu propionianu i 4,7% dla salmeterolu + flutykazonu propionianu. **Średnia roczna liczba umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń choroby została znacznie zmniejszona podczas stosowania połączenia salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z leczeniem salmeterolem, flutykazonu propionianem i placebo.**

Badania kliniczne kontrolowane placebo trwające 6 i 12 miesięcy wykazały, że regularne **stosowanie salmeterolu + flutykazonu propionianu w dawce 50 + 500 mikrogramów poprawiło czynność płuc, zmniejszyło uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.**

VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia

Brak danych dotyczących stosowania salmeterolu + flutykazonu propionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

VI.2.4 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Zwiększone stężenie flutykazonu we krwi, co wpływa na prawidłowe wytwarzanie hormonów steroidowych w organizmie (działanie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych (w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, jaskra i zmniejszenie gęstości mineralnej kości)	<p>W związku z przyjmowaniem dużych dawek salmeterolu + flutykazonu przez długi okres, prawidłowe wytwarzanie hormonów steroidowych w organizmie może zostać zaburzone. Może to doprowadzić do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanu, w którym nadnercza nie produkują odpowiedniej ilości hormonów steroidowych, • spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, • zmniejszenia masy kostnej, • zaćmy i jaskry, • zwiększenia masy ciała, • zaokrąglenia (kształt księżycowaty) twarzy (zespół Cushinga), • zmian w zachowaniu 	<p>Tak, poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki salmeterolu + flutykazonu, zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby.</p> <p>Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wchodzących w interakcje i zwiększających stężenie flutykazonu we krwi, należy zachować ostrożność i stosować je tylko w razie konieczności.</p>
Zakażenia oskrzeli i płuc (zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) u pacjentów z POChP)	<p>Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zakażeń oskrzeli i płuc u pacjentów przyjmujących salmeterol + flutykazon.</p>	<p>Tak, pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem występowania możliwych działań niepożądanych i objawów zakażenia płuc.</p> <p>Lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia zapalenia płuc i zakażeń dolnych dróg oddechowych u pacjentów z POChP, z uwagi na częste nakładanie się objawów klinicznych tych zakażeń oraz objawów zaostrzeń choroby.</p> <p>Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP wystąpi zapalenie płuc, należy ponownie ocenić słusność leczenia.</p>
Duże stężenie glukozy we krwi (hiperglikemia)	<p>Bardzo rzadko odnotowywano zwiększenie stężenia glukozy we krwi. U pacjentów mogą wystąpić objawy, takie jak suchość w ustach, pragnienie, częste oddawanie moczu (zwłaszcza w nocy), niewyraźne widzenie, suchość, swędzenie skóry, zmęczenie i senność, utrata masy ciała i zwiększenie apetytu.</p>	<p>Pacjentów z cukrzycą należy częściej monitorować oraz w razie konieczności dostosować u nich dawki leków przeciwcukrzycowych stosowanych dotychczas.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Nagły skurcz mięśni w ścianach oskrzelików (paradoksalny skurcz oskrzeli)	Może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku.	Należy natychmiast przerwać stosowanie salmeterolu + flutykazonu, w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli oraz w razie konieczności zastosować szybko działający lek rozszerzający oskrzela.
Reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne	Reakcje alergiczne na skojarzenie salmeterolu z flutykazonem występują niezbyt często (dotyczą mniej niż 1 na 100 pacjentów) i objawiają się trudnościami w oddychaniu, świszczącym oddechem i kaszlem lub skróceniem oddechu. Inne objawy to świąd, wysypka (pokrzywka) i obrzęki (zwykle twarzy, warg, języka lub gardła), przyspieszone bicie serca oraz uczucie „pustki w głowie” (co może doprowadzić do upadku lub utraty przytomności).	Jeżeli którekolwiek z wymienionych objawów nagle wystąpi u pacjenta po zastosowaniu salmeterolu + flutykazonu, należy przerwać stosowanie leku i zgłosić się do lekarza.

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Błąd w stosowaniu leku podczas zmiany obecnie stosowanego inhalatora na inhalator Pulmojet lub odwrotnie	Inhalator leku Lifsar Pulmojet różni się od urządzenia Seretide Accuhaler (lub innego inhalatora), który znają pacjenci stosujący salmeterol i flutykazon w połączeniu. Istnieje zatem możliwość początkowego wprowadzenia w błąd pacjentów zmieniających inhalator na Lifsar Pulmojet, co może być związane z nieprawidłowym zastosowaniem leku. Szczegółowa instrukcja dotycząca używania inhalatora Lifsar Pulmojet, z graficznymi objaśnieniami zawarta jest w ChPL i ulotce dla pacjenta. Leczenie prowadzone jest zawsze przez lekarza specjalistę, który jest odpowiedzialny za ustalenie odpowiedniej dawki leku wziewnego. Przed przepisaniem dowolnego urządzenia, pacjentów należy odpowiednio poinstruować, jak używać i obsługiwać przepisany inhalator. Pacjentów należy poinformować, gdzie można znaleźć wszystkie dostępne informacje na temat usuwania i obsługi inhalatora Lifsar Pulmojet.

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
<p>Stosowanie w niezatwierdzonych wskazaniach i drogach podania (stosowanie poza wskazaniami)</p>	<p>Z uwagi na dostępność innych produktów wziewnych zawierających duże dawki salmeterolu + flutykazonu stosowane w leczeniu astmy i POChP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) istnieje ryzyko stosowania produktu leczniczego Lifsar Pulmojet niezgodnie ze wskazaniami u pacjentów z astmą lub w grupie wiekowej innej niż wskazana w ChPL.</p> <p>Wskazania do stosowania zawarte w ChPL (Charakterystyce Produktu Leczniczego) i ulotce dla pacjenta dokładnie definiują grupę pacjentów, dla których przeznaczony jest produkt leczniczy Lifsar Pulmojet:</p> <p>Lifsar Pulmojet jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z FEV₁<60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>Lifsar Pulmojet jest wskazany do stosowania tylko u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.</p>
<p>Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi podawanymi w leczeniu zakażeń (interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4)</p>	<p>Leki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusy i grzyby (takie jak rytonawir, ketokonazol, itrakonazol i erytromycyna) mogą zwiększać stężenie flutykazonu propionianu lub salmeterolu we krwi i tym samym zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, w tym nieregularnego bicia serca lub zaostrzenia występujących działań niepożądanych. Pacjenci powinni poinformować lekarza o wszystkich lekach, które przyjmują.</p>
<p>Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</p>	<p>Rzadko skojarzenie salmeterol + flutykazon może powodować nieregularne bicie serca, nieregularny rytm serca, szczególnie u pacjentów z predyspozycją do wystąpienia chorób serca, w tym z nieregularnego lub szybkiego bicia serca. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem wystąpienia możliwych działań niepożądanych. Leki wchodzące w interakcje oraz powodujące wzrost stężenia salmeterolu+ flutykazonu we krwi należy przepisywać, tylko w przypadku gdy ich zastosowanie jest konieczne.</p>
<p>Małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)</p>	<p>Zgłaszano zmniejszenie stężenia potasu we krwi u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Objawy to nierówne bicie serca, osłabienie mięśni, skurcze. Należy ostrożnie stosować salmeterol + flutykazon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami rytmu serca, niewyrównaną hipokaliemią oraz u pacjentów predysponowanych do wystąpienia małego stężenia potasu we krwi.</p>
<p>Pleśniawki w jamie ustnej i gardle (kandydoza jamy ustnej i gardła)</p>	<p>Podczas leczenia mogą wystąpić pleśniawki (bolesne, kremowo-żółte wykwity) w jamie ustnej i gardle. Częste towarzyszące działania niepożądane to także ból języka, podrażnienie gardła i chrypka. Pomocne może być płukanie jamy ustnej wodą i natychmiastowe wyplucie jej i (lub) umycie zębów po każdej inhalacji. Lekarz może zalecić lek przeciwgrzybiczy do leczenia pleśniawek.</p>

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią	Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. Stosowanie salmeterolu + flutykazonu u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy oczekiwana korzyść z leczenia dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Nie wiadomo czy salmeterol + flutykazon przenikają do mleka kobiecego.
Wpływ na płodność	Nie ma dostępnych danych u ludzi. Jednakże badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu salmeterolu lub flutykazonu propionianu na płodność.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	Nie ma danych dotyczących stosowania salmeterolu + flutykazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy. Nie zaproponowano dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian dotyczących planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	07/04/2014	Zidentyfikowane ryzyko <ul style="list-style-type: none">• Działanie ogólnoustrojowe flutykazonu• Zahamowanie czynności kory nadnerczy• Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc)• Zaburzenia rytmu serca Potencjalne ryzyko <ul style="list-style-type: none">• Błąd w stosowaniu leku podczas zmiany obecnie stosowanego inhalatora na inhalator Pulmojet lub odwrotnie• Stosowanie poza wskazaniami u dzieci i młodzieży Brakujące informacje <ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo stosowania	Wersja początkowa

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym • Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby 	
1.2	05/01/2015	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działanie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych (w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, jaskra oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości) • Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) u pacjentów z POChP • Związane z astmą ciężkie zdarzenie niepożądane w tym zgon • Hiperglikemia • Paradoksalny skurcz oskrzeli • Reakcje nadwrażliwości w tym reakcja anafilaktyczna <p>Potencjalne ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Błąd w stosowaniu leku podczas zmiany obecnie stosowanego inhalatora na inhalator Pulmojet lub odwrotnie • Stosowanie poza wskazaniami u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat • Interakcje z silnymi inhibitorami CYP 3A4 • Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe • Hipokaliemia • Kandydozy jamy ustnej i gardła • Stosowanie niezgodnie ze wskazaniami z punktu 4.1 ChPL u osób chorych na 	<p>Opierając się na zaleceniach władz, proponowane zmiany dotyczące bezpieczeństwa stosowania zostały wzięte pod uwagę i odpowiednio zharmonizowane:</p> <p>Zmiany dotyczące zidentyfikowanego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja o informacje: <u>związane z astmą ciężkie zdarzenia niepożądane w tym zgon , hiperglikemia, paradoksalny skurcz oskrzeli, reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne</u> • Ryzyko działania ogólnoustrojowego flutykazonu zostało przeklasyfikowane na działanie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych (w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, jaskra oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości) • Ryzyko zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia płuc) zostało doprecyzowane do konkretnej grupy pacjentów <p>Zmiany dotyczące potencjalnego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja o informacje: <u>Interakcje z silnymi inhibitorami CYP 3A4, ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</u> (w tym zaburzenia rytmu serca, przed wymienionymi w zidentyfikowanym ryzyku), <u>hipokaliemia, kandydoza jamy ustnej i gardła oraz stosowanie niezgodnie ze wskazaniami z punktu 4.1 ChPL u osób</u>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>astmę</p> <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią • Wpływ na płodność • Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby • Stosowanie u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym 	<p><u>chorych na astmę</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko stosowania poza wskazaniami u dzieci i młodzieży doprecyzowano do określonego wieku <p>Zmiany dotyczące brakujących informacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja o informacje: <u>wpływ na płodność</u> <p>Wszystkie poszczególne części zostały zaktualizowane zgodnie z nowymi wymaganiami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania oraz zaktualizowaną wersją ChPLw tym zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem.</p> <p>Część II Epidemiologia dla wskazania (-ń) i populacji docelowej została zaktualizowana o informacje dotyczące występowania innych odpowiednich chorób współistniejących i jednocześnie prowadzonego leczenia.</p> <p>Cześć II Doświadczenia po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu została zaktualizowana o dane dotyczące sprzedaży produktu referencyjnego.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do ścisłego monitorowania ryzyka błędów podczas stosowania i stosowania poza wskazaniami u dzieci i młodzieży podczas rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym analizy zbiorczej PSUR.</p> <p>Część VI Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem przygotowane do publicznej wiadomości zostało zaktualizowane i skrócone.</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.3	12/02/2015	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działanie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych (w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, jaskra oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości) • Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) u pacjentów z POChP • Hiperglikemia • Paradoksalny skurcz oskrzeli • Reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne <p>Potencjalne ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Błąd w stosowaniu leku podczas zmiany obecnie stosowanego inhalatora na inhalator Pulmojet lub odwrotnie • Stosowanie poza wskazaniami • Interakcje z silnymi inhibitorami CYP 3A4 • Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe • Hipokaliemia • Kandydozy jamy ustnej i gardła <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią • Wpływ na płodność • Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby 	<p>Opierając się za zaleceniami władz oraz z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy jest dostępny tylko w dużej dawce, wskazanie dotyczące leczenia astmy zostało uznane za niestosowne i w konsekwencji usunięte.</p> <p>W związku z tym kwestie dotyczące bezpieczeństwa dla produktu Lifsar Pulmojet zostały odpowiednio dostosowane, podobnie jak odpowiednie części całej dokumentacji.</p>
1.4	06/05/2015	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działanie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów wziewnych (w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, jaskra oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości) 	<p>Opierając się za zaleceniami władz w streszczeniu na temat niewiadomych dotyczących korzyści z leczenia (część VI.2.3) skoncentrowano się na brakujących informacjach dotyczących dawkowania tj. punktu 4.2 ChPL, np. u pacjentów z zaburzeniami</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc) u pacjentów z POChP • Hiperglikemia • Paradoksalny skurcz oskrzeli • Reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne <p>Potencjalne ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Błąd podczas zmiany obecnie stosowanego inhalatora na inhalator Pulmojet lub odwrotnie • Stosowanie poza wskazaniami • Interakcje z silnymi inhibitorami CYP 3A4 • Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe • Hipokaliemia • Kandydozy jamy ustnej i gardła <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią • Wpływ na płodność • Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby 	<p>czynności wątroby.</p> <p>Tabela VI.2.4 została zaktualizowana o informacje dotyczące „możliwości zapobiegania” ryzyku zakażeń oskrzeli i płuc.</p> <p>Wszystkie części RMP zostały zaktualizowane zgodnie ze zmianami wprowadzonymi w ChPLi ulotce dla pacjenta.</p>