

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Беклометазон дипропионат (BDP) е глюкокортикоид и пролекарство на активния метаболит беклометазон-17-монопропионат. Беклометазон дипропионат проявява локално противовъзпалително действие при контролирането на бронхиална астма.

Разрешени са продукти за суспензия на пулверизиран BDP (nBDP) в пет държави—членки на ЕС, включително Германия, Гърция, Ирландия, Италия и Франция, под различни свободно избрани имена: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenil (и свързани с него имена) за еднократно дозиране за пръв път е одобрен по национална процедура в Италия през 1991 г., след което е одобрен по национални процедури във Франция, а в Германия, Гърция и Ирландия — по процедура за взаимно признаване с Ирландия като референтна държава членка.

В Италия nBDP понастоящем е показан при възрастни и деца за лечение на астма и други респираторни състояния със стесняване на дихателните пътища в белите дробове (бронхостенозни състояния), особено когато употребата на инхалатори под налягане или със сух прах е незадоволителна или неподходяща. nBDP е показан също при алергичен и идиопатичен ринит, възпалителни и алергични заболявания на носните кухини и на рино-фарингеалния тракт.

Във Франция nBDP е показан като противовъзпалително лечение на тежка упорита астма при деца.

В Германия, Гърция и Ирландия nBDP е показан при възрастни и деца за лечение на бронхиална астма, когато употребата на инхалатори под налягане или със сух прах е незадоволителна или неподходяща.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на продуктите, съдържащи nBDP, на 19 юни 2015 г. Италия уведоми СНМР/Европейската агенция по лекарствата за сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО за Clenil и свързани с него имена, за да се премахнат различията в разрешената на национално ниво информация за продукта и по този начин да се хармонизира разнородната информация за продукта в ЕС.

Цялостно обобщение на научната оценка на СНМР

Поддържащо лечение на астма

Това показание за поддържащо лечение на астма, когато употребата на инхалатори под налягане или със сух прах е незадоволителна или неподходяща, понастоящем е одобрено във всичките пет държави членки, в които е разрешен продуктът.

СНМР прие показанието „за поддържащо лечение на астма“ в съответствие с наличните научни доказателства и насочващи препоръки, в които инхалаторните кортикостероиди се считат за лечение от първа линия, когато е поставена диагноза за астма, препоръчват се пулверизатори и не се препоръчва употреба на други ръчни инхалатори.

Други респираторни състояния със стесняване на дихателните пътища в белите дробове (бронхостенозни състояния)

Понастоящем Clenil е показан за лечение на други респираторни състояния със стесняване на дихателните пътища в белите дробове (бронхостенозни състояния) в Италия. Това показание до момента не е разрешено в останалите четири държави—членки на ЕС (Германия, Гърция, Ирландия и Франция).

Доказателствата и аргументацията, предоставени от ПРУ, за благоприятния ефект на nBDP при лечение на предложените широки показания (първо — бронхостенозни състояния и второ — възпалителни нарушения на респираторния тракт, по-специално свързани с хрипове) бяха

счетени от СНМР като незадоволителни за установяване на медицинската необходимост и целевата популация (липса на изпитвания с подходящ дизайн и размер). Следователно предложените широки показания бяха сметнати за неприемливи.

След отрицателното становище на СНМР за широкото показание ПРУ предложи стеснено „симптоматично лечение на повтарящи се хрипове при деца в предучилищна възраст“, което бе прието с някои промени.

Повечето хрипове при деца в предучилищна възраст (≤ 5 години) са свързани с вирусни инфекции на горните дихателни пътища, които често се повтарят в тази възрастова група. Кумулативното разпространение на хрипове е почти 50% на възраст 6 години. За децата в предучилищна възраст с повтарящи се хрипове има повишен риск от развитие на астма в училищна възраст. В тази популация астмата и хриповете не винаги се припокриват и е трудно да се определи кога повтарящите се хрипове са първоначална проява на астма.

Категоричното диагностициране на астма при деца на възраст ≤ 5 години е трудно, защото епизодичните респираторни симптоми като хрипове и кашлица са често срещани и при деца без астма, особено на възраст 0 — 2 години. В съответствие с насоките на GINA показанието на nBDP при хрипове би дало възможност на педиатрите да лекуват малки деца, които страдат от повтарящи се хрипове, когато не може да се постави ясна диагноза за астма¹. СНМР наистина отбеляза, че ограничаването на показанието само до „астма“ може да означава недостатъчно лечение за деца на възраст ≤ 5 години, които имат повтарящи се хрипове, но без други явни рискови фактори за астма.

Известно е, че научните доказателства за ползите от nBDP при лечение на повтарящи се хрипове при деца в предучилищна възраст са ограничени (единственото научно доказателство в подкрепа на това е от Papi и колеги (2009 г.), при което се отбелязва методологично предубеждение). Не се очаква обаче за nBDP да има проучвания от висок стандарт, които да подкрепят показанието, разрешено преди много години в Италия.

Като цяло СНМР прие окончателната формулировка на показанието „лечение на хрипове при деца на възраст до 5 години“.

СНМР прие също, че има нужда от предоставяне на подходящи сведения в продуктовата информация за рисковете от дългосрочна експозиция при деца на възраст под 5 години. Следователно в точки 4.2 и 4.4 на КХП са включени препоръки относно продължителността на лечението и нуждата от наблюдение.

Педиатрична възрастова група

Беклометазон дипропионат понастоящем е показан при деца във всички държави—членки на ЕС, в които е разрешен продуктът. Планирано е педиатричната популация, за която е одобрен продуктът, да бъде цялата педиатрична популация, без да се изключват бебетата и малките деца. Отчитайки наличните данни и насоки, СНМР прие, че не трябва да има долна възрастова граница, с което признава, че е възможно да има нужда от беклометазон при възраст под 6 месеца.

По отношение на показанието при хрипове СНМР счете, че терминът „предучилищна възраст“, както е предложен от ПРУ, не е информативен и не съответства на насоките за КХП. Най-силното доказателство в подкрепа на лечението на деца с повтарящи се хрипове (Papi et al., 2009 г.)² включва деца на възраст 1 — 4 години. В насоките на GINA се препоръчват ICS в ниски дози (лечение с контролиращ медикамент) като предпочитано първоначално лечение за контролиране на астма при деца до 5 години. Поради трудността за определяне на долна възрастова граница за лечение на астма/състояние с хрипове при педиатричната популация СНМР сметна за по-подходящо да я остави отворена.

¹ GINA: От Глобална стратегия за управление и превенция на астма, Глобална инициатива за астма (GINA), 2015 г. Налична на адрес: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. et al., 'Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children'. Allergy 2009; 64: 1463–1471.

Алергичен и идиопатичен ринит, възпалителни и алергични заболявания на носните кухини и на рино-фарингеалния тракт

Това показание понастоящем е разрешено само в Италия — една от петте държави—членки на ЕС, в които е лицензиран продуктът.

Доказателството, предоставено от ПРУ в подкрепа на това показание, се състои от 4 проучвания, само едно от които е рандомизирано клинично изпитване (Profita et al., 2013 г.)³. Съгласно най-новите насоки⁴ употребата на кортикостероиди се препоръчва за лек до умерен ринит чрез интраназално приложение. Проучванията за алергичен ринит действително са проведени с използване на интраназален спрей. Фармацевтичните форми за пулверизиране всъщност са предназначени за лечение на астма, тъй като посредством маски за лице доставят частици с разпределение на размера им под 5 микрона, които могат да достигат долните дихателни пътища. Фактът, че суспензията за пулверизиране, прилагана чрез маска за лице, не е подходяща за приложение в носната кухина, също е доказан от цитираната статия на Profita и колеги, в която не са наблюдавани различия в оценката на симптомите на ринит между група, приемаща pBDP чрез маска за лице, и група на плацебо.

ПРУ посочи, че пулверизирането може да доставя лекарствата до параназалните синуси, докато спрейовете за нос — не. Проучването обаче се позовава на включени 5 здрави възрастни, което не е представителна извадка.

И накрая — последните доказателства сочат, че разпределянето на разтвори за локално приложение в неоперирани синуси е ограничено, като пулверизирането също е неефективно с проникване в синусите < 3%. Cain и колеги.⁵

В заключение СНМР счете, че наличните доказателства не подкрепят предложените показания при „алергичен и идиопатичен ринит, възпалителни и алергични заболявания на носните кухини и на рино-фарингеалния тракт“ за pBDP.

Точка 4.2 — Дозировка и начин на приложение

Максимална дневна доза

ПРУ предложи хармонизирани препоръки за дозиране въз основа на дозите, проучвани в клинични изпитвания, и в съответствие с насоките на GINA.

След преглед на всички налични данни, включително данните за безопасността след пускане на пазара, СНМР заключи, че допустимата максимална дневна доза BDP при възрастни и юноши е 3200 ug, което съответства на текущите препоръки в Германия, Гърция и Ирландия, а допустимата максимална дневна доза при деца е 1600 ug, което съответства на текущите препоръки във Франция.

Прилагане веднъж спрямо два пъти дневно

Въз основа на преглед на наличните данни СНМР счита, че са приемливи схемите с дозиране както веднъж, така и два пъти дневно. В клиничното управление на астма придържането на пациента към дългосрочна инхалаторна терапия е изключително важно и не трябва да се изключва възможността за прилагане веднъж дневно. Още по-важно е, че терапията с ICS винаги се приспособява към пациента и контролирането на симптомите се наблюдава стриктно от лекаря, като по този начин се избягва възникването на продължително незадоволително контролиране на симптомите поради прилагането веднъж дневно.

³ Profita M. et al ‘Effect of Nebulized Beclomethasone on Airway Inflammation and Clinical Status of Children with Allergic Asthma and Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study’. Int Arch Allergy Immunol 2013;161:53–64.

⁴ Алергичен ринит и въздействието му върху астмата (ARIA) — насоки за 2015 г. Може да се намери на адрес <http://www.wheo.org/Documents&Resources.php>

⁵ Cain et al. ‘European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps’ 2012 г.; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013 г.; Infect Drug Resist.

Продължителност на терапията

Астма и хрипове

СНМР заключи, че за лечение на астма в КХП не трябва да се посочва показание за продължителност на терапията — тя трябва да е съобразена с клиничната преценка въз основа на тежестта и честотата на симптомите и състоянието на пациента при всеки отделен случай. Относно показанието за повтарящи се хрипове при малки деца СНМР заключи, че ако не се наблюдава полза от лечението до 2 — 3 месеца, Clenil трябва да бъде спрян. Освен това, ако няма потвърдена диагноза за астма, продължителността на лечението на повтарящи се хрипове не трябва да превишава 3 месеца, за да се избегне ненужна дългосрочна експозиция. Споменава се и препратка към точка 4.4.

Начин на приложение

ПРУ предложи да се преработи точка 4.2 от КХП, за да включва по-подробна информация за пулверизиращите системи. СНМР счита, че включването на марки пулверизатори в точка 4.2 от КХП е неприемливо, тъй като няма данни в подкрепа на това. Затова в продуктовата информация се визира „струен пулверизатор“, а не марка.

Други раздели от КХП

Хармонизирани са точките от 4.3 „Противопоказания“ до 5.3 „Предклинични данни за безопасност“, за да включват съответната налична информация или изменената формулировка съгласно най-новия образец на QRD.

Точките 1 (име на лекарствения продукт), 2 (качествен и количествен състав), 6.1 (списък на помощните вещества) и 6.2 (несъвместимости) са актуализирани с незначителни промени в съответствие с най-новия образец на QRD.

Точките 6.3 (срок на годност), 6.4 (специални условия на съхранение) 6.5 (вид и съдържание на опаковката) и 6.6 (специални предпазни мерки при изхвърляне и работа) са актуализирани в съответствие с препоръките за многократна употреба на ампулата 800 µg.

Данни върху опаковката

Промените, въведени в КХП, са последователно отразени в данните върху опаковката, където е приложимо, но повечето точки са оставени за попълване на национално ниво.

Листовка

Листовката е изменена така, че да отразява промените в КХП

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- обхватът на сезирането беше хармонизиране на продуктовата информация;
- продуктовата информация, предложена от притежателите на разрешението за употреба, е оценена въз основа на подадената документация и научното обсъждане в Комитета;
- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взе предвид различията, установени в уведомлението за Clenil и свързани с него имена, както и останалите точки на продуктовата информация;
- Комитетът разгледа съвкупността от предоставените от ПРУ данни в подкрепа на предложеното хармонизиране на продуктовата информация;
- Комитетът прие хармонизираната продуктова информация за Clenil и свързани с него имена.