

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Beklometason dipropionát (BDP) je glukokortikoid, proléčivo, jehož aktivním metabolitem je beklometason-17-monopropionát. Beklometason dipropionát v rámci kontroly bronchiálního astmatu vykazuje místní protizánětlivé účinky.

Přípravky typu suspenze BDP k rozprašování (nBDP) jsou registrovány v pěti členských státech EU (Francie, Německo, Řecko, Irsko a Itálie) pod různými smyšlenými názvy: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Jednodávkový přípravek Clenil (a související názvy) byl poprvé schválen vnitrostátním postupem v Itálii v roce 1991, poté byl schválen vnitrostátním postupem ve Francii, zatímco v Irsku, Německu a Řecku byl schválen postupem vzájemného uznání, přičemž referenčním členským státem bylo Irsko.

V Itálii je v současnosti nBDP indikován jak u dospělých, tak u dětí k léčbě astmatu a jiných respiračních onemocnění, u kterých dochází k zúžení dýchacích cest v plicích (bronchostenóze), konkrétně tehdy, pokud není užívání tlakových či práškových inhalátorů uspokojivé nebo vhodné. nBDP je také indikován u alergické a idiopatické rinitidy, zánětlivých a alergických afekcí nosních dutin a nosohltanu.

Ve Francii je nBDP indikován jako protizánětlivá léčba u závažného perzistentního astmatu u dětí. V Irsku, Německu a Řecku je nBDP indikován jak u dospělých, tak u dětí k léčbě bronchiálního astmatu, u kterého není použití tlakového či práškového inhalátoru uspokojivé či vhodné.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly ohledně registrace přípravků obsahujících nBDP rozdílná vnitrostátní rozhodnutí, uvědomila Itálie dne 19. července 2015 výbor CHMP / Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předání záležitosti přípravku Clenil a souvisejících názvů k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi informacemi o přípravku schválenými jednotlivými státy a tak v rámci EU sjednotit různé informace o přípravku.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Udržovací léčba astmatu

Tato indikace udržovací léčby astmatu, kdy použití tlakových či práškových inhalátorů není uspokojivé či vhodné, je v současnosti schválena ve všech pěti členských státech, kde je přípravek registrován.

Výbor CHMP souhlasí s tím, že indikace „v rámci udržovací léčby astmatu“ je v souladu s dostupnými vědeckými důkazy a doporučeními dle pokynů, v rámci kterých jsou kortikosteroidy považovány za léčbu první linie po stanovení diagnózy astmatu a kde se doporučuje použití rozprašovačů, jestliže jiné ruční inhalátory nejsou vhodné.

Jiná respirační onemocnění provázená zúžením dýchacích cest v plicích (bronchostenózou)

Přípravek Clenil je v současnosti v Itálii indikován k léčbě jiných respiračních onemocnění se zúžením dýchacích cest (bronchostenózou). V ostatních čtyřech členských státech (Řecku, Německu, Francii a Irsku) není tato indikace v současnosti schválena.

Důkazy a argumentace, které předložil držitel rozhodnutí o registraci ohledně příznivého účinku nBDP při léčbě širokých navrhovaných indikací (bronchostenózy jako výchozí indikace, zánětlivých onemocnění dýchacích cest, zejména spojených s hvízdáním, jako druhé indikace), považoval výbor CHMP z hlediska identifikace léčebné potřeby a cílové populace za neuspokojivé (chybí vhodné navržené studie dostatečné velikosti). Navrhované široké indikace jsou tak považovány za nepřijatelné.

Poté, co výbor CHMP vydal ohledně široké indikace negativní stanovisko, navrhl držitel rozhodnutí o registraci zúženou indikaci „symptomatická léčba rekurentního hvízdání u dětí předškolního věku“, která byla s určitými změnami odsouhlasena.

Většina případů hvízdání u dětí předškolního věku (≤ 5 let věku) souvisí s virovými infekcemi horních cest dýchacích, které se v této věkové skupině často opakují. Kumulativní prevalence hvízdání je ve věku 6 let téměř 50 %. U předškoláků s rekurentním hvízdáním je vysoké riziko rozvoje astmatu během školního věku; v této populaci se astma a hvízdání ne vždy vyskytují současně a rozhodnutí, zda je rekurentní hvízdání počátečním projevem astmatu, je obtížné.

Spolehlivá diagnóza astmatu u dětí do 5 let věku je obtížná, protože epizodní respirační symptomy, například hvízdání a kašel, jsou časté také u dětí bez astmatu, zejména u dětí ve věku od 0 do 2 let. Indikace nBDP u hvízdání by v souladu s pokynem GINA umožnila pediatrům léčbu malých dětí trpících rekurentním hvízdáním, u nichž není možné jasně stanovit diagnózu astmatu¹. Výbor CHMP skutečně konstatoval, že omezení indikace pouze na „astma“ může vést k nedostatečné léčbě dětí do 5 let s rekurentním hvízdáním bez dalších zjevných rizikových faktorů astmatu.

Je známo, že množství vědeckých důkazů ohledně přínosů nBDP v léčbě rekurentního hvízdání u předškoláků je omezené (jediné podpůrné vědecké důkazy poskytuje Papi a kolektiv (2009), u kterých je konstatováno metodické zkreslení); nelze však očekávat, že by v době udělení indikace pro nBDP v Itálii před mnoha lety byly dostupné podpůrné studie s vysokým standardem dle dnešních kritérií.

Výbor CHMP celkově souhlasí s konečným slovním vyjádřením indikace „léčba hvízdání u dětí do 5 let věku“.

Výbor CHMP také souhlasí, že v informacích o přípravku je nutné uvádět příslušné informace o riziku dlouhodobé expozice u dětí mladších 5 let. Samotná doporučení týkající se doby trvání léčby a potřeby monitorování jsou zařazena do bodů 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrické věkové rozmezí

Beklometason dipropionát je v současnosti indikován u dětí ve všech členských státech EU, kde je přípravek registrován. Pediatrickou populací, pro kterou je přípravek schválen, je celková pediatrická populace bez vyloučení kojenců a batolat. Vzhledem k dostupným údajům a pokynům výbor CHMP souhlasí, že u přípravku by neměl být používán spodní věkový limit, jelikož výbor bere v úvahu, že beklometason může být potřeba u dětí mladších 6 měsíců.

Z hlediska indikace hvízdání výbor CHMP usoudil, že pojem „předškolák“ navrhovaný držitelem rozhodnutí o registraci není informativní a není v souladu s pokynem pro přípravu souhrnu údajů o přípravku. Nejvíce podpůrných důkazů pro léčbu rekurentního hvízdání u dětí (Papi a kol., 2009)² se týká dětí ve věku 1–4 let. V pokynu GINA se jako preferovaná zahajovací léčba ke kontrole astmatu u dětí ve věku 5 let a mladších doporučuje nízká dávka ICS (léčba kontrolou). Vzhledem k tomu, že u pediatrické populace je obtížné stanovit spodní věkový limit pro léčbu astmatu/hvízdání, je výbor CHMP toho názoru, že je vhodnější ponechat tento limit otevřený.

Alergická a idiopatická rinitida, zánětlivá a alergická afekce nosních dutin a nosohltanu

Tato indikace je v současnosti registrována pouze v Itálii, jednom z pěti členských států, kde je přípravek licencován.

Důkazy poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci na podporu této indikace sestávají ze 4 studií, přičemž pouze v jednom případě šlo o randomizovanou klinickou studii (Profita a kol., 2013)³. Podle nejnovějších pokynů⁴ se použití kortikosteroidů intranazální cestou doporučuje u mírné až středně

¹ GINA: Z dokumentu Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. K dispozici na adrese: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. a kol., Regular vs pm nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy 2009; 64: 1463–1471.

³ Profita M. a kol., 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 Pokyny ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2015: K dispozici na adrese:

<http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>

závažné rinitidy. Studie u alergické rinitidy byly prováděny s použitím intranazálního spreje. Farmaceutické lékové formy pro rozprašování jsou ve skutečnosti určeny k léčbě astmatu, protože poskytují částice, u nichž se distribuce velikosti pohybuje do 5 mikronů a které při použití obličejové masky mohou dosáhnout dolních cest dýchacích; citovaný článek, jehož autorem je Profita a kolektiv, prokazuje skutečnost, že suspenze k rozprašování podávaná přes obličejovou masku není vhodná k podání do dutiny nosní, jelikož na úrovni skóre symptomů rinitidy nebyly pozorovány rozdíly mezi nBDP podávaným obličejovou maskou a skupinou s placebem.

Držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že pomocí rozprašování je možno dopravit léčivo do paranazálních dutin, což u nosních sprejů není možné. Studie nicméně odkazuje pouze na 5 zdravých dospělých, což není reprezentativní vzorek.

Konečně nedávné důkazy udávají, že distribuce roztoku pro místní podání je v neoperovaných dutinách omezená, přičemž rozprašování je také neúčinné, jelikož k prostupu do dutin dochází v méně než 3 %. Cain a kolektiv.⁵

Závěrem výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje nepodporují u nBDP navrhované indikace „alergické a idiopatické rinitidy, zánětlivých a alergických afekcí nosních dutin a nosohltanu“.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Maximální denní dávka

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocené doporučení pro dávkování na základě dávek sledovaných v klinických studiích a v souladu s pokyny GINA.

Na základě přezkoumání veškerých dostupných údajů včetně údajů o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh dospěl výbor CHMP k závěru, že maximální denní dávka BDP u dospělých a dospívajících ve výši 3 200 ug, která je v souladu se současným doporučením v Německu, Irsku a Řecku, a maximální denní dávka u dětí ve výši 1 600 ug, která je v souladu se současným doporučením ve Francii, je přijatelná.

Podání jednou denně oproti podání dvakrát denně

Na základě přezkoumání dostupných údajů výbor CHMP usoudil, že je přijatelný jak dávkovací režim s jednou dávkou denně, tak dávkovací režim se dvěma dávkami denně. V rámci klinického zvládnutí astmatu je mimořádně důležité dodržování dlouhodobé inhalační terapie ze strany pacienta a neměla by se předem vylučovat možnost podání jednou denně. Ještě důležitější je, že terapie ICS se vždy přizpůsobuje pacientovi a z hlediska kontroly symptomů je pečlivě sledována lékařem, aby se předešlo dlouhodobě neuspokojivé kontrole symptomů z důvodu podávání jednou denně.

Doba trvání léčby

Astma a hvízdání

Výbor CHMP dospěl k závěru, že u léčby astmatu by se doba trvání léčby neměla v souhrnu údajů o přípravku uvádět; doba trvání léčby by měla vycházet z klinického posouzení na základě závažnosti a frekvence symptomů a stavu pacienta případ od případu.

U indikace rekurentního hvízdání u malých dětí dospěl výbor CHMP k závěru, že jestliže během 2–3 měsíců léčby není pozorován přínos léčby, mělo by být podávání přípravku Clenil ukončeno. Navíc pokud není potvrzena diagnóza astmatu, doba trvání léčby rekurentního hvízdání by neměla překročit 3 měsíce, aby se zabránilo zbytečné dlouhodobé expozici. Je také zmíněn křížový odkaz na bod 4.4.

Způsob podání

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl revidovat bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku tak, aby tento bod zahrnoval podrobnější informace o systémech k rozprašování. Výbor CHMP usoudil, že uvádění značkových rozprašovačů v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku není přijatelné, protože nejsou k dispozici podpůrné údaje. V informacích o přípravku je tedy zmíněna nikoli značka, ale obecný termín „tryskový rozprašovač“.

⁵ Cain a kol., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013; Infect Drug Resist.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Body 4.3 Kontraindikace až 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti byly sjednoceny tak, aby zahrnovaly odpovídající dostupné informace, nebo bylo jejich znění pozměněno tak, aby vyhovovalo šabloně pracovní skupiny QRD.

V bodě 1 (název přípravku) a v bodech 2 (kvalitativní a kvantitativní složení), 6.1 (seznam pomocných látek) a 6.2 (inkompatibilita) byly provedeny drobné změny tak, aby jejich znění bylo v souladu s šablonou pracovní skupiny QRD.

Body 6.3 (doba použitelnosti), 6.4 (zvláštní opatření pro uchovávání), 6.5 (druh obalu a obsah balení) a 6.6 (zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním) byly aktualizovány tak, aby byly v souladu s doporučením pro opakované použití ampule 800 ug.

Označení na obalu

V části týkající se označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni.

Příbalová informace

Příbalová informace byla pozměněna tak, aby odrážela změny provedené v souhrnu údajů o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k těmto důvodům:

- důvodem přezkoumání bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sděleních pro přípravek Clenil a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku.
- Výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku.
- Výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Clenil a související názvy.