

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Beklometasoonidipropionaat (BDP) on glükokortikoid ja aktiivse metaboliidi, beklometasoon-17-monopropionaadi eelravim. Beklometasoonidipropionaat avaldab paikset põletikuvastast toimet bronhiaalastma ohjamiseks.

BDP nebuliseeritavatel (nBDP) suspensioonidel on viies ELi liikmesriigis, sealhulgas Prantsusmaal, Saksamaal, Kreekas, Iirimaa ja Itaalias, müügiloa erinevate nimetustega: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenili (ja sarnaste nimetuste) monodoosile anti esmakordselt müügiluba 1991. aastal riikliku menetluse teel Itaalias. Seejärel kiideti see riikliku menetlusega heaks Prantsusmaal ning vastastikuse tunnustamise menetlusega Iirimaa, Saksamaal ja Kreekas, viiteliikmesriik oli Iirimaa.

Itaalias on nBDP praegu näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel ja lastel astma ja hingamisteede ahenemisega (bronhiobstruktsiooniga) kulgevate muude respiratoorsete seisundite raviks, eriti kui aerosoolinhalaatorite või pulberinhalaatorite kasutamine ei anna rahuldavat tulemust või kui see ei sobi. nBDP on näidustatud ka allergilise ja idiopaatilise riniidi ning ninaõõne ja ninaneelu põletikuliste ja allergiliste seisundite raviks.

Prantsusmaal on nBDP näidustatud raske püsiva astma põletikuvastaseks raviks lastel. Iirimaa, Saksamaal ja Kreekas on nBDP näidustatud nii täiskasvanute kui ka laste bronhiaalastma raviks, kui aerosoolinhalaatori või pulberinhalaatori kasutamine ei anna rahuldavat tulemust või kui see ei sobi.

Arvestades liikmesriikide tehtud erinevaid riiklikke otsuseid nBDP-d sisaldavatele ravimitele müügilubade andmisel, teavitas Itaalia inimravimite komiteed / Euroopa Ravimiametit 19. juunil 2015 direktiivi 2001/83 EÜ artikli 30 kohasest esildismenetlusest Clenili ja sarnaste nimetuste kohta eesmärgiga lahendada erisused liikmesriikides heaks kiidetud ravimiteabes ja seega ühtlustada nende ravimite ravimiteave kõikjal ELis.

## **Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

### *Astma säilitusravi*

Astma säilitusravi näidustus, kui aerosoolinhalaatorite või pulberinhalaatorite kasutamine ei anna rahuldavat tulemust või kui see ei sobi, on praegu heaks kiidetud kõigis viies liikmesriigis, kus ravimil on müügiluba.

Inimravimite komitee nõustus näidustusega „astma säilitusravi“, mis on kooskõlas kättesaadavate teaduslike tõendite ja suunavate soovitusetega, mille kohaselt inhaleeritavaid kortikosteroide peetakse astma diagnoosimise järel esmavaliku raviks ning mille kohaselt soovitatakse nebulisaatoreid kasutada juhul, kui käeshoitatavate teiste inhalaatorite kasutamine ei ole sobiv.

### *Hingamisteede ahenemisega (bronhiobstruktsiooniga) kulgevate muude respiratoorsete seisundite ravi*

Clenil on praegu Itaalias näidustatud hingamisteede ahenemisega (bronhiobstruktsiooniga) kulgevate muude respiratoorsete seisundite raviks. See näidustus ei ole praegu heaks kiidetud ülejäänud neljas ELi liikmesriigis (Kreekas, Saksamaal, Prantsusmaal ja Iirimaa).

Müügiloa hoidja esitatud tõendusmaterjal ja nBDP kasuliku toime põhjendus kavandatud laial näidustusel (algselt bronhiobstruktsiooniga seisund, teiseks eelkõige vilistava hingamisega kulgevad hingamisteede põletikulised haigused) kasutamise kohta ei olnud inimravimite komitee arvates ravivajaduse ja sihtpopulatsiooni tuvastamiseks rahuldav (puudusid piisava ülesehituse ja suurusega uuringud). Seega ei peetud kavandatud laia näidustust vastuvõetavaks.

Pärast inimravimite komitee negatiivset otsust laia näidustuse kohta pakkus müügiloa hoidja välja kitsama näidustuse „korduvate vilistava hingamise episoodide sümptomaatiline ravi eelkooliealistel lastel“, mis kiideti mõnede muudatustega heaks.

Enamik vilistava hingamise episoodide eelkooliealistel lastel ( $\leq 5$  aastastel) on seotud ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonidega, mis on selles vanuserühmas sagedased. Vilistava hingamise episoodide kumulatiivne levimus on 6. eluaastaks peaaegu 50%. Korduvate vilistava hingamise episoodidega eelkooliealistel lastel on suur astma tekkerisk koolieas. Selles patsiendipopulatsioonis astma ja vilistav hingamine alati ei kattu ning otsustamine, millal korduv vilistav hingamine on astma esmane väljendus, on keerukas.

Astma kindel diagnoosimine  $\leq 5$  aastastel lastel on keerukas, sest respiratoorsete sümptomite, nagu vilistav hingamine ja köha, esinemine ilma astmata lastel on samuti sage, eriti 0–2 aastastel lastel. nBDP kasutamine vilistava hingamise näidustusel võimaldab lastearstidel GINA suunistega kooskõlas ravida korduva vilistava hingamise episoodidega väikelapsi juhul, kui astma kindel diagnoosimine ei ole võimalik<sup>1</sup>. Inimravimite komitee märkis, et näidustuse piiramine ainult astma raviks võib põhjustada ilma muude ilmsete astma riskifaktoriteta korduva vilistava hingamise episoodidega  $\leq 5$  aastaste laste alaravimise.

Tunnistatakse, et teaduslikud tõendid nBDP kasulikkuse kohta korduvate vilistava hingamise episoodidega eelkooliealiste laste raviks on piiratud (ainus toetav teaduslik tõend pärineb Papilt ja kaastöötajatelt (2009), kuid see on metodoloogiliselt kallutatud); samuti ei saa eeldada palju aastaid tagasi Itaalias heaks kiidetud nBDP näidustust toetavate tänapäevastele kriteeriumidele vastavate kõrgetasemeliste uuringute olemasolu.

Kokkuvõttes võttis inimravimite komitee vastu lõpliku näidustuse sõnastusega „vilistava hingamise ravi kuni 5 aastastel lastel“.

Inimravimite komitee oli ka arvamusel, et ravimiteave peab sisaldama piisavalt teavet pikaajalise kokkupuute riski kohta alla 5 aastastel lastel. Seetõttu lisatakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.2 ja 4.4 ravikestuse ja jälgimise vajaduse soovitusel.

#### *Pediaatriline vanusevahemik*

Beklometasoonidipropionaat on praegu näidustatud kasutamiseks lastel kõigis nendes ELi liikmesriikides, kus tootel on müügiluba. Pediaatriline populatsioon, kelle jaoks ravim on heaks kiidetud, on kavandatud hõlmama kõiki lapsi, sealhulgas imikuid ja väikelapsi. Arvestades olemasolevaid andmeid ja suuniseid, oli inimravimite komitee arvamusel, et ravimi kasutamisel ei tohi olla alumist vanusepiiri, sest beklometasooni kasutamine võib vajalik olla ka alla 6 kuustel lastel.

Vilistava hingamise episoodide näidustuse sõnastuses pidas inimravimite komitee müügiloa hoidja pakutud terminit „eelkooliealine“ väheinformatiivseks ja ravimi omaduste kokkuvõtte suunistele mittevastavaks. Korduvate vilistava hingamise episoodidega laste ravi enim toetavas tõendusmaterjalis (Papi *et al.*, 2009)<sup>2</sup> osalesid uuringus 1–4 aastased lapsed. GINA suunistes soovitatakse 5 aastastel ja noorematel lastel astma esmase ravina eelistada väikeses annuses inhaleeritavaid kortikosteroide (ohjamisravi). Arvestades astma / vilistava hingamisega seisundi ravi vanuse alampiiri määramise keerukust lastel, oli inimravimite komitee arvamusel, et sobivam on vanusepiiri jätmine lahtiseks.

#### *Allergiline ja idiopaatiline riniit, ninaõõne ja ninaneelu põletikulised ja allergilised seisundid*

See näidustus on praegu heaks kiidetud ainult Itaalias, ühes viiest ELi liikmesriigist, kus ravimil on müügiluba.

Müügiloa hoidja esitatud tõendusmaterjal selle näidustuse toetuseks koosnes 4 uuringust, millest ainult üks oli randomiseeritud kliiniline uuring (Profita *et al.*, 2013)<sup>3</sup>. Kõige viimaste suuniste<sup>4</sup> kohaselt

<sup>1</sup> GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Kättesaadav aadressil: <http://www.ginasthma.org/>.

<sup>2</sup> Papi A. *et al.*, „Regular vs pm nebulized treatment in wheeze preschool children“. *Allergy* 2009; 64. 1463–1471.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline 2015: Kättesaadav aadressil:

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

soovitatakse kortikosteroide kasutada kerge kuni mõõduka riniidi raviks intranasaalse manustamise kaudu. Allergilise riniidi uuringud viidi tegelikult läbi intranasaalse spreiga. Nebuliseerimise teel manustatavad ravimvormid on aga ette nähtud astma raviks, sest neis on osakeste suurusjaotus alla 5 mikroni ja näomaski abil võivad need jõuda alumistesse hingamisteedesse. Asjaolu, et näomaski abil manustatav nebuliseeritav suspensioon ei sobi ravimi manustamiseks ninaõõnde, on samuti tõestatud viidatud Profita *et al.* artiklis, kus riniidi sümptomite skoori osas ei täheldatud erinevusi näomaski abil manustatava nBDP ja platseeborühma vahel.

Müügiloa hoidja väitis, et nebuliseerimisega on võimalik ravimit manustada ninakõrvalurgetesse, samas kui ninaspreidega ei ole see võimalik. Uuringus viidati osalenud 5 tervele täiskasvanule, mis ei ole esinduslik valim.

Hiljutine tõendusmaterjal näitab, et toopilise lahuse jaotumine opereerimata ninakõrvalurgetesse on piiratud, kuid ka nebuliseerimine on ebaefektiivne, saavutades vaid < 3% ulatuses sisenemise ninakõrvalurgetesse. Cain ja kolleegid<sup>5</sup>.

Kokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamusel, et olemasolev tõendusmaterjal ei toeta nBDP kavandatud näidustust „allergiline ja idiopaatiline riniit, ninaõõne ja ninaneelu põletikulised ja allergilised seisundid“.

#### **Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis**

##### *Maksimaalne ööpäevane annus*

Müügiloa hoidja pakkus välja ühtlustatud annustamissoovitused lähtuvalt kliinilistes uuringutes uuritud annustest ja GINA suunistest.

Kõigi olemasolevate andmete, sealhulgas turustamisjärgsete ohutusandmete läbivaatamise järel järeldas inimravimite komitee, et täiskasvanutel ja noorukitel on vastuvõetav BDP ööpäevane maksimaalne annus 3200 mikrogrammi, mis on kooskõlas kehtivate soovitusetega Saksamaal, Iirimaa ja Kreekas, ja lastel on vastuvõetav BDP ööpäevane maksimaalne annus 1600 mikrogrammi, mis on kooskõlas kehtivate soovitusetega Prantsusmaal.

##### *Üks kord vs kaks korda ööpäevas manustamine*

Tuginedes olemasolevate andmete läbivaatamisele, otsustas inimravimite komitee, et vastuvõetav on nii üks kord kui ka kaks korda ööpäevas manustamine. Astma kliinilises käsitluses on äärmiselt oluline, et patsient järgiks pikaajalist inhalatsioonravi, ja üks kord ööpäevas manustamise võimalust ei tohi välistada. On tähtis, et inhaleeritavate kortikosteroidide ravi on alati kohandatud patsiendi vajadustele ja arst jälgib hooliga patsiendi sümptomite ohjamist, mis välistab sümptomite pikaajalise ebarahuldava ohjamise põhjusel, et ravimit manustatakse üks kord ööpäevas.

##### *Ravi kestus*

##### *Astma ja vilistav hingamine*

Inimravimite komitee oli arvamusel, et astma ravi puhul ei lisata ravimi omaduste kokkuvõttesse viidet ravikestusele. Astma ravi põhineb sümptomite raskusastme ja esinemissageduse kliinilisel hindamisel ja patsiendi seisundi individuaalsel hindamisel.

Väikelaste korduvate vilistava hingamise episoodide näidustuse osas oli inimravimite komitee arvamusel, et kui 2–3 kuu jooksul ei täheldata ravi kasulikkust, tuleb Clenili manustamine lõpetada. Pikaajalise tarbetu kokkupuute vältimiseks ei tohi ka kinnitatud astma diagnoosita patsientidel korduvate vilistava hingamise episoodide ravikestus ületada 3 kuud. Mainitakse ka ristviidet lõigule 4.4.

##### *Manustamisviis*

Müügiloa hoidja soovitas läbi vaadata ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2, et lisada üksikasjalikum teavet nebuliseerimissüsteemide kohta. Inimravimite komitee oli arvamusel, et nebulisaatori tootemargi lisamine ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 ei ole vastuvõetav, sest seda

<sup>5</sup> Cain *et al.* „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps“ 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013; Infect Drug Resist.

toetavad andmed ei ole kättesaadavad. Seetõttu viidatakse ravimiteabes mitte tootemargile, kuid kompressornebulisaatorile.

### **Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud**

Lõigud vahemikus 4.3 „Vastunäidustused“ kuni lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“ on ühtlustatud, lisades asjakohaseid olemasolevaid andmeid või muutes vastavalt dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormile sõnastust.

Ühtlustamiseks dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormiga on veidi uuendatud lõiku 1 (ravimipreparaadi nimetus), lõiku 2 (kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis), lõiku 6.1 (abiainete loetelu) ja lõiku 6.2 (sobimatus).

Ühtlustamiseks mitmekordse kasutamisega 800 ug ampulli soovitusel on uuendatud lõiku 6.3 (kõlblikkusaeg), lõiku 6.4 (säilitamise eritingimused), lõiku 6.5 (pakendi iseloomustus ja sisu) ja lõiku 6.6 (erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks).

### **Märgistamine**

Ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatusi kajastati järjepidevalt pakendi märgistuses, kuid enamik lõike tuleb täita riiklikult.

### **Pakendi infoleht**

Pakendi infolehte muudeti, et kajastada ravimi omaduste kokkuvõtte muudatusi.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- esildise kohaldamisala oli ravimiteabe ühtlustamine,
- müügiloa hoidjate esitatud ravimiteabe hindamisel tuginedi esitatud dokumentidele ja komitees toimunud teaduslikule arutelule,
- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist,
- komitee arutas Clenili ja sarnaste nimetuste kohta tehtud teatistes tuvastatud lahknevusi, samuti ravimiteabe ülejäänud lõike,
- komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud andmed kavandatava ravimiteabe ühtlustamise toetuseks,
- leppis komitee kokku Clenili ja sarnaste nimetuste ravimiteabe ühtlustamises.