

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Beklometasonidipropionaatti (BDP) on glukokortikoidi ja aktiivisen metaboliitin, beklometasoni-17-monopropionaatin esiaste. Beklometasonidipropionaatti vähentää paikallisesti tulehdusta keuhkoastman hoidossa.

BDP-sumutinsuspensiotuotteet (nBDP) on hyväksytty viidessä EU:n jäsenvaltiossa (Ranska, Saksa, Kreikka, Irlanti ja Italia) eri kauppanimillä: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin ja Clenil. Clenil-kertaannos (ja muut kauppanimet) hyväksyttiin ensin kansallisessa menettelyssä Italiassa vuonna 1991 ja sitten kansallisessa menettelyssä Ranskassa, kun taas Irlanti, Saksa ja Kreikka hyväksyivät sen tunnustamismenettelyssä Irlannin ollessa viitejäsenvaltiona.

Italiassa nBDP:tä käytetään tällä hetkellä aikuisten ja lasten astman ja muiden hengitysteiden ahtaumien (bronkostennoosin) hoitoon, erityisesti kun paineistetun tai jauhemaisen inhalaatiovalmisteen käyttö ei ole tyydyttävää tai ei tule kysymykseen. nBDP:n käyttöaiheina ovat myös allerginen ja idiopaattinen nuha sekä nenäonteloiden ja nenä-nielukanavan tulehdukset ja allergiat.

Ranskassa nBDP:tä käytetään lasten vaikeaan pitkäaikaiseen astmaan liittyvien tulehdusten hoitoon. Irlannissa, Saksassa ja Kreikassa nBDP:tä käytetään aikuisten ja lasten keuhkoastman hoitoon, kun paineistetun tai jauhemaisen inhalaatiovalmisteen käyttö ei ole tyydyttävää tai ei tule kysymykseen.

Koska jäsenvaltioiden tekemät päätökset nBDP:tä sisältävien tuotteiden hyväksynnästä ovat erilaisia, Italia ilmoitti 19. kesäkuuta 2015 CHMP:lle / Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn aloittamisesta Clenilin ja valmisteen muiden kauppanimien osalta, jotta kansallisesti hyväksytyjen tuotetietojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja siten yhtenäistää tuotetiedot Euroopan unionissa.

Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Astman ylläpitohoito

Tämä käyttöaihe, joka koskee astman ylläpitohoitoa, kun paineistetun tai jauhemaisen inhalaatiovalmisteen käyttö ei ole tyydyttävää tai ei tule kysymykseen, on tällä hetkellä hyväksytty kaikissa viidessä jäsenvaltiossa, jossa tuote on hyväksytty.

CHMP katsoi, että käyttöaihe ”astman ylläpitohoitoon” on saatavilla olevan tieteellisen näytön ja ohjesuositusten mukainen siinä tapauksessa, että hengitettäviä kortikosteroideja pidetään pääasiallisena hoitona astmadiagnoosin jälkeen, ja sumuttimia suositellaan vain, kun muiden kädessä pidettävien inhalaattorien käyttö ei tule kysymykseen.

Muut hengitysteiden ahtaumat (bronkostennoosi)

Clenilin käyttöaiheena Italiassa on tällä hetkellä keuhkojen hengitysteiden muiden ahtaumien (bronkostennoosin) hoito. Tätä käyttöaihetta ei ole tällä hetkellä hyväksytty neljässä muussa EU:n jäsenvaltiossa (Kreikka, Saksa, Ranska ja Irlanti).

CHMP katsoi, että myyntiluvan haltijan esittämä näyttö ja perustelut nBDP:n hyödyllisestä vaikutuksesta ehdotetuissa laajoissa käyttöaiheissa (ensinnäkin bronkostennoosi ja toiseksi hengitysteiden tulehdukset, joihin liittyy erityisesti hengityksen vinkunaa), riittämättöminä lääketieteellisen tarpeen ja kohderyhmän määrittelemiseksi (asianmukaisesti suunniteltujen ja riittävän suurten tutkimusten puute). Näin ollen ehdotettuja laajoja käyttöaiheita ei pidetty hyväksyttävänä.

Kun CHMP oli esittänyt kielteisen kantansa laajasta käyttöaiheesta, myyntiluvan haltija ehdotti suppeampaa käyttöaihetta ”alle kouluikäisten lasten toistuvan hengityksen vinkunan oireenmukainen hoito”, joka hyväksyttiin tietyin muutoksin.

Suurin osa alle kouluikäisten lasten (≤ 5 -vuotiaat) hengityksen vinkunasta johtuu ylähengitysteiden virusinfektioista, joita esiintyy usein tässä ikäryhmässä. Vinkunan kumulatiivinen esiintyvyys on lähes 50 prosenttia kuusivuotiailla. Alle kouluikäisillä lapsilla, joilla esiintyy toistuvasti hengityksen vinkunaa, on suuri riski saada astma kouluiässä. Tässä populaatiossa astma ja vinkuna eivät aina esiinny samoilla henkilöillä, ja on vaikeaa arvioida, milloin toistuva hengityksen vinkuna on astman ensioire.

Enintään 5 vuoden ikäisille lapsille on vaikea tehdä luotettavaa astmadiagnoosia, koska satunnaiset hengitysteiden oireet, kuten vinkuna ja yskä, ovat yleisiä myös lapsilla, joilla ei ole astmaa, varsinkin 0–2-vuotiailla. Hengityksen vinkunaa koskeva nBDP:n käyttöaihe antaisi lastenlääkäreille mahdollisuuden hoitaa toistuvasta hengityksen vinkunasta kärsiviä lapsia silloin, kun selvää astmadiagnoosia ei voida tehdä, GINA:n ohjeiden¹ mukaisesti. CHMP totesi, että käyttöaiheen rajoittaminen vain ”astmaan” voisi johtaa siihen, että ne enintään 5 vuoden ikäiset lapset, joilla on toistuvaa hengityksen vinkunaa ilman muita selviä astman riskitekijöitä, saisivat riittämättömää hoitoa. On todettu, että tieteellinen näyttö nBDP:n hyödyistä alle kouluikäisten lasten toistuvan hengityksen vinkunan hoidossa on vähäistä (ainoan tätä tukevan tieteellisen näytön ovat esittäneet Papi ja kollegat (2009), joiden menetelmissä on havaittu vinouma). Korkeatasoisia tutkimuksia, jotka täyttävät nykyiset vaatimukset, ei ole odotettavissa nBDP:n tueksi käyttöaiheessa, jonka Italia on myöntänyt monta vuotta sitten.

CHMP hyväksyi käyttöaiheen lopullisen sanamuodon ”enintään 5-vuotiaiden lasten hengityksen vinkunan hoito”.

CHMP katsoi myös, että tuotetiedoissa on esitettävä riittävät tiedot enintään 5-vuotiaiden lasten pitkäaikaisen altistuksen riskistä. Hoidon kestoa ja seurannan tarvetta koskevat suositukset esitetään valmisteyhteenvedon kohdissa 4.2 ja 4.4.

Pediatrinen ikäryhmä

Beklometasonidipropionaattia käytetään tällä hetkellä lasten hoitamiseen kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joissa tuote on hyväksytty. Lapsiväestö, jonka käyttöön tuote on hyväksytty, on koko lapsiväestö sulkematta pois imeväisiä ja taaperoita. Ottaen huomioon saatavissa olevat tiedot ja ohjeet CHMP katsoi, ettei alaikärajaa tarvita, ja totesi, että beklometasonia saatetaan tarvita alle kuuden kuukauden iässä.

CHMP ei pitänyt hengityksen vinkunaa koskevassa käyttöaiheessa myyntiluvan haltijan ehdottamaa termiä ”alle kouluikäinen” informatiivisena eikä valmisteyhteenvedoa koskevien ohjeiden mukaisena. Vahvin näyttö lasten toistuvan hengityksen vinkunan hoidosta (Papi et al., 2009)² on saatu 1–4-vuotiailla lapsilla. GINA:n ohjeissa pientä annosta hengitettäviä kortikosteroideja (verrokkihoito) suositellaan alkuhoidoksi enintään 5-vuotiaiden lasten astman hoidossa. Koska on niin vaikea asettaa alaikärajaa lapsiväestön astman/hengityksen vinkunan hoidolle, CHMP katsoi parhaaksi jättää kysymyksen avoimeksi.

Allerginen ja idiopaattinen nuha, nenäonteloiden ja nenä-nielukanavan tulehdukset ja allergiat

Tämä käyttöaihe on tällä hetkellä hyväksytty vain Italiassa, yhdessä viidestä EU:n jäsenvaltiosta, joissa tuote on hyväksytty.

Myyntiluvan haltijan esittämä näyttö tämän käyttöaiheen tueksi koostui neljästä tutkimuksesta, joista vain yksi on satunnaistettu kliininen koe (Profita et al., 2013)³. Uusimpien ohjeiden⁴ mukaan kortikosteroideja suositellaan lievän tai kohtalaisen nuhan hoitoon intranasalisesti. Allergista nuhaa koskevat tutkimukset tehtiin itse asiassa käyttäen intranasaalista sumutetta. Sumutettavat lääkevalmisteet on tosiasiallisesti tarkoitettu astman hoitoon, koska niissä on hiukkasia, joiden

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

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

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 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline 2015: Saatavana osoitteessa

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

hiukkaskokojakauma on alle 5 mikronia ja jotka pääsevät alahengitysteihin kasvomaskin kautta. Se, että kasvomaskin kautta otettavat sumutinsuspensiot eivät sovellu otettaviksi nenäontelon kautta, osoitetaan myös Profitan ja kollegoiden tutkimuksessa, jossa ei havaittu eroa kasvomaskin kautta nBDP:tä saaneen ryhmän ja lumelääkeryhmän nuhan oirearvoissa.

Myyntiluvan haltija totesi, että sumuttamalla voidaan saada lääkkeitä nenän sivuonteloihin, mutta nenäsumutteilla se ei onnistu. Kyseisessä tutkimuksessa viitattiin kuitenkin viiden terveen aikuisen ryhmään, joka ei ole edustava otos.

Tuore näyttö osoittaa, että paikallisesti annettavan liuoksen leviäminen leikkaamattomiin sivuonteloihin on vähäistä, ja sumuttaminenkin on tehotonta, sillä sen penetraatio sivuonteloihin on alle kolme prosenttia. Cain and colleagues.⁵

CHMP katsoi lopuksi, että saatavissa oleva näyttö ei tue nBDP:lle ehdotettua käyttöaihetta ”allerginen ja idiopaattinen nuha, nenäonteloiden ja nenä-kurkkukanavan tulehdukset ja allergiat”.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Päivittäinen enimmäisannos

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäisiä annostussuosituksia, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa tutkittuihin annoksiin ja ovat GINA:n ohjeiden mukaisia.

CHMP tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, myös markkinoille saattamisen jälkeisiä turvallisuustietoja, ja hyväksyi lopulta aikuisille ja nuorille BDP:n päivittäisen enimmäisannoksen 3 200 ug, joka on yhdenmukainen Saksan, Irlannin ja Kreikan nykyisen suosituksen kanssa, ja lapsille päivittäisen enimmäisannoksen 1 600 ug, joka on yhdenmukainen Ranskan nykyisen suosituksen kanssa.

Annos kerran vs. kahdesti päivässä

Saatavissa olevien tietojen tarkastelun perusteella CHMP katsoi, että annoksen ottaminen kerran tai kahdesti päivässä voidaan kumpikin hyväksyä. Astman kliinisessä hoidossa on erittäin tärkeää, että potilas pitäytyy pitkään kestävään inhalaatiohoitoon, eikä mahdollisuutta ottaa annos kerran päivässä pitäisi estää. Vieläkin tärkeämpää on muistaa, että hengitettävillä kortikosteroideilla annettava hoito on aina potilaskohtaista ja että lääkäri seuraa sitä tarkasti oireiden hallinnan puitteissa, millä estetään pitkittynyt epätydyttävä oireiden hallinta lääkkeen kerran päivässä ottamisen takia.

Hoidon kesto

Astma ja hengityksen vinkuna

CHMP tuli siihen tulokseen, että valmisteyhteenvedossa ei pitäisi ilmoittaa astman hoidon kestoa. Hoidon keston on perustuttava tapauskohtaisesti kliiniseen arvioon oireiden vakavuudesta ja toistuvuudesta sekä potilaan tilasta.

Pienten lasten toistuvaa hengityksen vinkunaa koskevan käyttöaiheen osalta CHMP katsoi, että jos hoidosta ei ole hyötyä 2–3 kuukaudessa, Clenilin käyttö on lopetettava. Toistuvan hengityksen vinkunan hoito ei myöskään saisi kestää yli kolmea kuukautta, ellei astmadiagnoosia ole vahvistettu, tarpeettoman pitkän altistuksen välttämiseksi. On mainittu myös viittaus kohtaan 4.4.

Antotapa

Myyntiluvan haltija ehdotti valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 tarkistamista niin, että se sisältää yksityiskohtaisempia tietoja sumutinjärjestelmistä. CHMP katsoi, että sumuttimien tuotemerkin sisällyttämistä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 ei voida hyväksyä, koska sitä tukevaa tietoa ei ollut saatavilla. Tuotetiedoissa ei viitata tuotemerkkiin vaan ”suihkusumuttimeen”.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Kohdat 4.3 Vasta-aiheet – 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta on yhdenmukaistettu niin, että ne sisältävät olennaiset saatavissa olevat tiedot, tai sanamuotoa on muutettu QRD-mallin mukaisesti.

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

Kohtia 1 (lääkevalmisteen nimi), 2 (vaikuttavat aineet ja niiden määrät), 6.1 (apuaaineet) ja 6.2 (yhteensopimattomuudet) on päivitetty pienin muutoksin QRD-mallin mukaisesti. Kohtia 6.3 (kesto aika), 6.4 (säilytys), 6.5 (pakkaustyyppi ja pakkauskoko) ja 6.6 (erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet) on päivitetty 800 ug:n ampullin monikäyttöä koskevan suosituksen mukaisesti.

Myyntipäälyysmerkinnät

Valmisteyhteenvedoon tehty muutokset otettiin huomioon myyntipäälyysmerkinnöissä yhdenmukaisesti, mutta useimmat kohdat jätettiin täytettäväksi kansallisesti.

Pakkausseloste

Pakkausselostetta on muutettu niin, että se vastaa valmisteyhteenvedon muutoksia.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon yhtenäistäminen.
- Myyntiluvan haltijoiden ehdottamia tuotetietoja on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyt tieteellisen keskustelun pohjalta.
- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea tarkasteli Cleniliä ja valmisteiden muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa yksilöityjä eroja sekä tuotetietojen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut tuotetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten.
- Komitea sopi Clenilin ja valmisteiden muiden kauppanimien yhdenmukaisista tuotetiedoista.