

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Beklometazon dipropionat (BDP) je glukokortikoid i prolijeak aktivnog metabolita, beklometazon-17-monopropionata. Beklometazon dipropionat ima lokalno protuupalno djelovanje kod kontrole bronhijalne astme.

Suspenzije za atomizator beklometaz dipropionat (nBDP) odobrene su u pet država članica Europske unije, uključujući Francusku, Njemačku, Grčku, Irsku i Italiju pod različitim zaštićenim nazivima: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Jedna doza lijeka Clenil (i povezanih naziva) prvi je put odobrena putem nacionalnog postupka u Italiji 1991., zatim je odobrena putem nacionalnih postupaka u Francuskoj, dok je u Irskoj, Njemačkoj i Grčkoj odobrena putem postupka međusobnog priznavanja s Irskom kao referentnom državom članicom.

U Italiji se atomizator beklometazon dipropionat (nBDP) trenutačno primjenjuje u odraslih osoba i djece za liječenje astme i ostalih respiratornih stanja koja uključuju sužavanje dišnih putova u plućima (bronhostenotičko stanje), posebno kada je primjena inhalatora sa stlačenim inhalatom ili suhim praškom nezadovoljavajuća ili neodgovarajuća. Atomizator beklometazon dipropionat (nBDP) također se primjenjuje za liječenje alergijskog ili idiopatskog rinitisa, upalnih i alergijskih afekcija nosnih šupljina i rinofaringealnog trakta.

U Francuskoj se atomizator beklometazon dipropionat (nBDP) primjenjuje kod protuupalnog liječenja teške, stalno prisutne astme u djece.

U Irskoj, Njemačkoj i Grčkoj atomizator beklometazon dipropionat (nBDP) primjenjuje se i u odraslih i u djece za liječenje bronhijalne astme kada je primjena inhalatora sa stlačenim inhalatom ili suhim praškom nezadovoljavajuća ili neodgovarajuća.

Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za lijekove koji sadrže atomizator beklometazon dipropionat (nBDP), Italija je 19. lipnja 2015. obavijestila Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP)/Europsku agenciju za lijekove o pokretanju službenog postupka upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ u vezi s lijekom Clenil i povezanim nazivima, kako bi se uskladile razlike među nacionalnim odobrenjima u pogledu informacija o lijeku, a s ciljem da te informacije budu usklađene na cijelom području EU-a.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Terapija održavanja astme

Ova je primjena terapije održavanja astme, kada je primjena inhalatora sa stlačenim inhalatom ili suhim praškom nezadovoljavajuća ili neodgovarajuća, trenutačno odobrena u svih pet država članica u kojima je izdano odobrenje za lijek.

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) složio se s primjenom „terapije održavanja astme” u skladu s dostupnim znanstvenim dokazima i preporukama pri čemu se inhalacijski kortikosteroidi smatraju terapijom prve linije kada je postavljena dijagnoza astme, a atomizatori se preporučuju jer primjena drugih ručnih inhalatora nije odgovarajuća.

Ostala respiratorna stanja koja uključuju sužavanje dišnih putova u plućima (bronhostenotičko stanje)

Lijek Clenil trenutačno je namijenjen liječenju ostalih respiratornih stanja koja uključuju sužavanje dišnih putova u plućima (bronhostenotičko stanje) u Italiji. Ta indikacija trenutačno nije odobrena u preostale četiri države članice Europske unije (Grčka, Njemačka, Francuska i Irska).

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je dokaze i obrazloženja koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o povoljnom učinku atomizatora beklometazon dipropionat (nBDP) u liječenju predloženih širokih indikacija (najprije bronhostenotičkog stanja, a zatim i upalnih poremećaja dišnog sustava posebno povezanog s piskanjem) i zaključio da su

nezadovoljavajući u smislu utvrđivanja potrebe za liječenjem i ciljne populacije (nedostatak primjereno sastavljenih ispitivanja odgovarajuće veličine). Stoga su se predložene široke indikacije smatrale neprihvatljivima.

Nakon negativnog položaja Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP) vezano uz široku indikaciju, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je suženu indikaciju „simptomatsko liječenje ponavljajućeg piskanja u djece predškolske dobi” koje je dogovoreno uz određene promjene.

Većina slučajeva piskanja u djece predškolske dobi (djece u dobi do pet godina) povezana je s virusnim infekcijama gornjih dišnih putova. Kumulativna učestalost piskanja je skoro 50 % u dobi od šest godina. Djeca predškolske dobi s ponavljajućim piskanjem izložena su visokom riziku od razvoja astme za vrijeme pohađanja škole; astma i piskanje nisu uvijek povezani kod ove populacije i teško je zaključiti kad je ponavljajuće piskanje početna faza astme.

Teško je postaviti pouzdanu dijagnozu astme u djece u dobi do pet godina jer su epizodni respiratorni simptomi kao što su piskanje i kašalj također uobičajeni u djece koja nemaju astmu, posebno u djece u dobi do dvije godine. Indikacija atomizatora beklometazon dipropionat (nBDP) kod piskanja omogućila bi pedijatrima da liječe malu djecu koja boluju od ponavljajućeg piskanja kad nije moguće postaviti jasnu dijagnozu da je riječ o astmi, u skladu sa Smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA)¹. Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) istaknuo je da bi ograničavanje indikacije samo na „astmu” moglo dovesti do nedovoljnog liječenja djece u dobi do pet godina s ponavljajućim piskanjem bez ikakvih ostalih jasnih čimbenika rizika povezanih s astmom.

Potvrđeno je da su znanstveni dokazi o koristi atomizatora beklometazon dipropionat (nBDP) kod liječenja ponavljajućeg piskanja u djece predškolske dobi ograničeni (jedine znanstvene dokaze u prilog tome osigurali su Papi i suradnici (2009.)), dokaze u kojima je zabilježena metodološka pristranost); međutim, ne očekuje se da će ispitivanja visokog standarda, prema današnjim kriterijima, biti dostupna za atomizator beklometazon dipropionat (nBDP) kako bi podržala indikaciju koja je u Italiji davno odobrena.

Općenito gledajući, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) složio se s konačnim tekstom indikacije: „liječenje piskanja u djece u dobi do pet godina”.

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) također se složio da postoji potreba za pružanjem odgovarajućih informacija u informacijama o lijeku o riziku dugotrajnog izlaganja u djece u dobi do pet godina. Takve su preporuke koje se odnose na trajanje liječenja i potrebu za praćenjem navedene u odjeljcima 4.2. i 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka.

Raspon dobi pedijatrijske populacije

Beklometazon dipropionat trenutačno se primjenjuje za liječenje djece u svim državama članicama Europske unije u kojima je lijek odobren. Pedijatrijska populacija za čije je liječenje lijek odobren trebala bi uključivati sveukupnu pedijatrijsku populaciju bez isključivanja dojenčadi i male djece. Uzimajući u obzir dostupne podatke i smjernice, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) složio se da ne bi trebalo odrediti nižu dobnu granicu, potvrđujući moguću potrebu beklometazonom u dobi do šest mjeseci.

Što se tiče indikacije kod piskanja, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) smatrao je da pojam „predškolska” koji je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije informativan i da nije u skladu s uputama o sažetku opisa svojstava lijeka. Dokazi koji su u najvećoj mjeri podupirali liječenje ponavljajućeg piskanja u djece (Papi et al., 2009.)² odnosili su se na djecu u dobi od jedne do četiri godine. U Smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA) preporučuje se niska doza inhalacijskih lijekova koji sadrže kortikosteroide (ICS) (liječenje kontrolerima) kao preferirano početno liječenje za kontrolu astme u djece u dobi do pet godina. Zbog poteškoća s određivanjem niže dobne granice za liječenje astme/piskanja u pedijatrijske populacije, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zaključio je da je bolje da to pitanje ostane otvoreno.

¹ GINA: Globalna strategija za zbrinjavanje i prevenciju astme, Globalna inicijativa za astmu (GINA) 2015. Dostupno na internetskoj stranici: <http://www.ginasthma.org/>.

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

Alergijski i idiopatski rinitis, upalne i alergijske afekcije nosnih šupljina i rinofaringealnog trakta

Ova je indikacija trenutačno odobrena samo u Italiji, jednoj od pet država članica Europske unije u kojima je lijek licenciran.

Dokazi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u svrhu podupiranja ove indikacije uključivao je četiri ispitivanja od kojih je samo jedno bilo randomizirano kliničko ispitivanje (Profita et al., 2013.)³. Prema najnovijim uputama⁴, u slučajevima blagog do umjerenog rinitisa preporučuje se primjena kortikosteroida intranazalnim putem. Ispitivanja alergijskog rinitisa provedena su pomoću intranazalnog spreja. Štoviše, farmaceutske formulacije za atomizaciju namijenjene su za liječenje astme jer dostavljaju čestice distribucije veličine čestice manje od pet mikrona koje mogu doprijeti do donjih dišnih putova pomoću maski za lice; činjenica da suspenzija za atomizator koja se primjenjuje kroz masku za lice nije pogodna za primjenu u nosnu šupljinu također je dokazana u navedenom članku Profite i suradnika u kojem nisu zapažene razlike između atomizatora beklometazon dipropionat (nBDP) primijenjenog kroz masku za lice i skupine koja je primala placebo vezano uz simptome rinitisa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaključio je da lijekovi putem atomizacije mogu dospjeti do paranazalnih sinusa, dok to nije moguće primjenom sprejeva za nos. Međutim, ispitivanje se odnosilo na pet zdravih odraslih osoba, što nije reprezentativan uzorak.

Zaključno, najnoviji dokazi upućuju na to da je distribucija topikalne suspenzije do neoperiranih sinusa ograničena, a atomizacija također nedjelotvorna s manje od 3 % prodiranja do sinusa. Cain and colleagues.⁵

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) smatrao je da dostupni dokazi ne podržavaju predložene indikacije u slučajevima „alergijskog i idiopatskog rinitisa, upalnih i alergijskih afekcija nosnih šupljina i rinofaringealnog trakta” u odnosu na atomizator beklometazon dipropionat (nBDP).

Odjeljak 4.2. – Doziranje i način primjene

Maksimalna dnevna doza

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet iznio je prijedlog preporuka o usklađenim dozama na osnovi doza ispitanih u kliničkim ispitivanjima i u skladu sa Smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA).

Nakon revizije svih dostupnih podataka, uključujući podatke o sigurnosti primjene nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zaključio je da je prihvatljiva maksimalna doza beklometazon dipropionata 3 200 ug u odraslih osoba i adolescenata, što je u skladu s trenutačnom preporukom koja je na snazi u Njemačkoj, Irskoj i Grčkoj, i 1 600 ug u djece, što je u skladu s trenutačnom preporukom koja je na snazi u Francuskoj.

Primjena lijeka – jednom nasuprot dva puta na dan

Na temelju revizije dostupnih podataka, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) smatrao je da su prihvatljive primjene lijeka jednom i dva puta na dan. Kod kliničkog upravljanja astmom od izuzetne je važnosti da se bolesnici pridržavaju dugoročne inhalacijske terapije i ne bi trebalo isključiti mogućnost primjene lijeka jednom na dan. Još važnije, terapija inhalacijskim lijekovima koji sadrže kortikosteroide uvijek je posebno prilagođena svakom bolesniku i provodi se pod strogim nadzorom liječnika u smislu kontrole simptoma, na taj način isključujući pojavu produljene nezadovoljavajuće kontrole simptoma zbog primjene lijeka jednom na dan.

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: Dostupno na internetskoj stranici <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>

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

Trajanje terapije

Astma i piskanje

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zaključio je da u sažetku opisa svojstava lijeka ne treba navesti trajanje terapije koja se propisuje kod liječenja astme; trajanje liječenja trebalo bi se temeljiti na kliničkoj procjeni u skladu s ozbiljnosti i učestalosti simptoma i stanju svakog pojedinačnog bolesnika.

Što se tiče primjene kod ponavljajućeg piskanja u male djece, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zaključio je da je liječenje lijekom Clenil potrebno obustaviti ako se unutar 2 do 3 mjeseca ne zabilježe koristi liječenja. Osim toga, trajanje liječenja ponavljajućeg piskanja ne bi trebalo biti duže od tri mjeseca, osim ako se ne potvrdi dijagnoza astme kako bi se izbjeglo nepotrebno dugotrajno izlaganje. Navedeno je i unakrsno upućivanje s odjeljkom 4.4.

Način primjene

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je reviziju odjeljka 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka u svrhu uključivanja detaljnijih informacija o sustavima atomizatora. Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) smatrao je da uključivanje robne marke atomizatora u odjeljak 4.2.2. sažetka opisa svojstava lijeka nije bilo prihvatljivo jer podaci koji bi poduprli taj postupak nisu bili dostupni. Takvo upućivanje ne odnosi se na robnu marku nego na „mlazni atomizator” u informacijama o lijeku.

Ostali odjeljci u sažetku opisa svojstava lijeka

Odjeljci od 4.3. Kontraindikacije do 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene usklađeni su kako bi uključivali odgovarajuće dostupne informacije ili kako bi se izmijenio tekst u skladu s predloškom za pregled kvalitete dokumenata.

Odjeljak 1. (naziv lijeka), odjeljci 2. (kvalitativni i kvantitativni sastavi), 6.1. (popis pomoćnih tvari) i 6.2. (nekompatibilnosti) ažurirani su zbog manjih promjena kako bi bili u skladu s predloškom za pregled kvalitete dokumenata.

Odjeljci 6.3. (rok trajanja), 6.4. (posebne mjere pri čuvanju lijeka), 6.5. (vrsta i sadržaj spremnika) i 6.6. (posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom) ažurirani su u skladu s preporukom za višestruku primjenu ampule od 800 ug.

Označivanje

Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju, ako je bilo potrebno, međutim sadržaj većine odjeljaka određivao se na nacionalnoj razini.

Uputa o lijeku

Uputa o lijeku izmijenjena je kako bi odražavala izmjene sažetka opisa svojstava lijeka.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- predmet upućivanja bilo je usklađivanje informacija o lijeku,
- informacije o lijeku koje su predložili nositelji odobrenja za stavljanje proizvoda u promet ocijenjene su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprave unutar Odbora;
- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ
- Odbor je razmotrio utvrđene različitosti u prijavi za lijek Clenil i povezane nazive te preostale odjeljke informacija o lijeku.
- Odbor je pregledao sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u korist predloženog usklađivanja informacija o lijeku.
- Odbor se usuglasio oko usklađenih informacija o lijeku Clenil i povezanih naziva.