

II priedas
Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Beklometazono dipropionatas (BDP) yra gliukokortikoidas ir aktyviojo metabolito, beklometazono-17-monopropionato, provaistas. Kontroliuojant bronchinę astmą, beklometazono dipropionatas veikia kaip vietinio priešuždegiminio poveikio preparatas.

Kompresoriniams inhaliatoriams skirti BDP (iBDP) preparatai įregistruoti penkiose ES valstybėse narėse, įskaitant Prancūziją, Vokietiją, Graikiją, Airiją ir Italiją, skirtingais sugalvotais pavadinimais: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenil (ir susijusių pavadinimų) vienadoziai preparatai pirmiausia pagal nacionalinę procedūrą buvo patvirtinti Italijoje 1991 m.; vėliau, vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, jie buvo patvirtinti Prancūzijoje, o Airijoje, Vokietijoje ir Graikijoje jie buvo patvirtinti pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, kurioje Airija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė.

Šiuo metu Italijoje iBDP preparatai skiriami ir suaugusiems, ir vaikams gydant astmą ir kitus kvėpavimo sistemos sutrikimus, dėl kurių susiaurėja plaučiuose esantys kvėpavimo takai (pasireiškia bronchostenozinė būklė), būtent, kai naudojami suslėgtų ar sausų miltelių inhaliatoriai nepakankamai veiksmingi arba netinka pacientui. iBDP preparatai taip pat skiriami pagal alerginio ir idiopatinio rinito, uždegimo ir alergijos sukeltų nosies gleivinės bei nosies ir ryklės trakto pažeidimų indikacijas.

Prancūzijoje iBDP preparatai skiriami kaip priešuždegiminiai vaistai nuolatine sunkios formos astma sergantiems vaikams.

Airijoje, Vokietijoje, Graikijoje iBDP preparatai skiriami tiek suaugusiems, tiek vaikams, gydant bronchinę astmą, kai suslėgtų ar sausų miltelių inhaliatorius nepakankamai veiksmingas arba netinka pacientui.

Atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl kompresoriniams inhaliatoriams skirtų BDP preparatų įregistravimo, 2015 m. birželio 19 d. Italija Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP)(Europos vaistų agentūrai) pranešė apie kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį dėl Clenil ir susijusių pavadinimų, kuriuo siekiama pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų skirtumus ir taip suderinti skirtingus šio vaisto informacinius dokumentus visoje ES.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Astma sergančių pacientų palaikomasis gydymas

Ši astma sergančių pacientų palaikomojo gydymo, kai naudojami suslėgtų ar sausų miltelių inhaliatoriai nepakankamai veiksmingi arba netinka pacientui, indikacija šiuo metu patvirtinta visose penkiose valstybėse narėse, kuriose šis preparatas įregistruotas.

CHMP pritarė indikacijai „astma sergančių pacientų palaikomasis gydymas“, atsižvelgdamas į turimus mokslinius duomenis ir rekomendacijas, pagal kurias diagnozavus astmą įkvėpiamieji kortikosteroidai laikomi pirmaeile gydymo priemone, o kompresoriniai inhaliatoriai rekomenduojami, kai kiti rankiniai inhaliatoriai netinka.

Kiti kvėpavimo sistemos sutrikimai, kai susiaurėja plaučiuose esantys kvėpavimo takai (pasireiškia bronchostenozinė būklė)

Šiuo metu Italijoje Clenil skiriamas pagal kitų kvėpavimo sistemos sutrikimų, kai susiaurėja plaučiuose esantys kvėpavimo takai (pasireiškia bronchostenozinė būklė), gydymo indikaciją. Šiuo metu ši indikacija nėra patvirtinta kitose keturiose ES valstybėse narėse (Graikijoje, Vokietijoje, Prancūzijoje ir Airijoje).

CHMP nusprendė, kad registruotojo pateikti įrodymai ir argumentai dėl naudingo iBDP preparatų poveikio juos vartojant pagal pasiūlytas plačias indikacijas (pirma indikacija – bronchostenozinė

būklė, antra – uždegiminiai kvėpavimo trakto sutrikimai, ypač susiję su švokštimu) neatitinka reikalavimų dėl medicininio poreikio ir tikslinės populiacijos nustatymo (atlikti tyrimai – netinkamo modelio ir nepakankamo dydžio). Todėl nuspręsta, kad pasiūlytos plačios indikacijos yra nepriimtinos.

CHMP išreiškus neigiamą nuomonę dėl plačios indikacijos, registruotojas pasiūlė siauresnę ikimokyklinio amžiaus vaikams besikartojančių švokštimo epizodų simptominio gydymo indikaciją, kuriai – padarius nedidelius pakeitimus – buvo pritarta.

Dauguma atvejų ikimokyklinio amžiaus vaikams (≤ 5 metų) pasireiškiantis švokštimas susijęs su virusinėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, kurios šioje amžiaus grupėje dažnai kartojasi. Bendras švokštimo epizodų paplitimas 6 metų amžiaus grupėje – beveik 50 proc. Ikimokyklinio amžiaus vaikams, kuriems kartojasi švokštimo epizodai, kyla didelė rizika mokykliniame amžiuje susirgti astma; šioje populiacijoje ne visi pacientai, kuriems pasireiškia švokštimas, susergera astma ir atvirkščiai, todėl nuspręsti, ar pasikartojantys švokštimo epizodai yra pirminis astmos požymis, ar ne, yra sunku.

Užtikrintai diagnozuoti astmą ≤ 5 metų vaikams yra sunku, nes epizodiniai kvėpavimo sistemos sutrikimų simptomai, kaip antai švokštimas ir kosulys, dažnai pasireiškia ir tiems vaikams, kurie nesergera astma, ypač iki 2 metų amžiaus grupėje. Patvirtinta iBDP preparatų švokštimo gydymo indikacija suteiktą galimybę pediatrams šiais preparatais gydyti mažus vaikus, kuriems kartojasi švokštimo epizodai, kai pagal GINA gaires¹ neįmanoma patvirtinti aiškios astmos diagnozės. Iš tiesų CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad indikacijos formuluotėje nurodžius tik astmą, ≤ 5 metų vaikai, kuriems kartojasi švokštimo epizodai, nesant kitų akivaizdžių astmos rizikos veiksnių, gali negauti tinkamo gydymo.

Pripažįstama, kad mokslinių duomenų, kurie patvirtintų iBDP naudą gydant ikimokyklinio amžiaus vaikams besikartojančius švokštimo epizodus, yra nedaug (vienintelis patvirtinamųjų mokslinių duomenų šaltinis – Papi ir kolegų atliktas tyrimas (2009 m.), kuriame atkreipiamas dėmesys į pasirinktų metodų šališkumą); vis dėlto manoma, šiuo metu nėra atlikta aukštus standartus atitinkančių iBDP preparatų tyrimų, kurie atitiktų dabartinius kriterijus ir kuriais būtų galima pagrįsti Italijoje prieš daugelį metų patvirtintą indikaciją.

Apskritai CHMP sutarė dėl šios galutinės indikacijos formuluotės: „iki 5 metų vaikams pasireiškiančio švokštimo gydymas“.

CHMP taip pat sutarė, kad preparato informaciniuose dokumentuose reikia pateikti atitinkamą informaciją apie ilgalaikio preparato vartojimo keliamą riziką vaikams iki 5 metų. Todėl į preparato charakteristikų 4.2 ir 4.4 skyrius įtrauktos rekomendacijos dėl gydymo trukmės ir dėl būtinybės stebėti pacientus.

Vaikų amžiaus intervalas

Šiuo metu beklometazono dipropionato vaikų gydymo indikacija patvirtinta visose ES valstybėse narėse, kuriose šis preparatas yra įregistruotas. Vaikų populiacija, kuriai šis preparatas patvirtintas, iš esmės turėtų apimti visus vaikus, neišskiriant kūdikių ir mažų vaikų. Atsižvelgdamas į turimus duomenis ir gaires, CHMP sutarė, kad nereikia nustatyti apatinės amžiaus ribos, pripažindamas, kad beklometazono gali reikėti ir jaunesniems nei 6 mėn. vaikams.

Kalbant apie švokštimo indikaciją, CHMP nusprendė, kad registruotojo pasiūlytas terminas „ikimokyklinio amžiaus“ neinformatyvus ir neatitinka gairių dėl preparato charakteristikų gairių. Tyrimė (Papi et al., 2009)², kurio metu surinkti duomenys geriausiai patvirtina šio preparato naudą gydant vaikams besikartojančius švokštimo epizodus, dalyvavo vaikai nuo 1 iki 4 metų. GINA gairėse nedidelėmis dozėmis vartojami įkvėpiamieji kortikosteroidai (kontroliuojamieji vaistai) rekomenduojami kaip pirminė gydymo priemonė, kuriai reikėtų teikti pirmenybę kontroliuojant 5 metų ir mažesniems vaikams pasireiškiančią astmą. Kadangi nustatyti apatinę amžiaus ribą, nuo kurios būtų geriausia taikyti astmos ir (arba) švokštimo gydymą vaikų populiacijoje, yra sunku, CHMP nusprendė, kad geriau būtų tos ribos visai nenustatyti.

¹ GINA: From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

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

Alerginis ir idiopatinis rinitas, uždegimo ir alergijos sukelti nosies gleivinės bei nosies ir ryklės trakto pažeidimai

Šiuo metu ši indikacija įregistruota tik Italijoje, t. y. tik vienoje iš penkių ES valstybių narių, kuriose išduotas šio preparato registracijos pažymėjimas.

Siekdamas pagrįsti šią indikaciją, registruotojas pateikė 4 tyrimus, iš kurių tik vienas yra atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas (*Profita et al.*, 2013)³. Pagal naujausias gaires⁴, sergant lengvu ar vidutinio sunkumo rinitu, kortikosteroidus rekomenduojama vartoti į nosį. Iš tikrųjų poveikio alerginiam rinitui tyrimai buvo atlikti naudojant į nosį vartojamą purškalą. Iš tiesų kompresoriniams inhaliatoriams skirtų farmacinių formų preparatai yra numatyti astmos gydymui, nes naudojant tokius aparatus, vaistas paskleidžiamas mažesnėmis nei 5 mikronų dydžio dalelėmis, kurios, įkvėptos per veido kaukę, pasiekia apatinius kvėpavimo takus; tai, kad kvėpuojant per veido kaukę įkvepiama kompresoriniams inhaliatoriams skirta suspensija netinkama vartoti į nosį patvirtina ir minėtas *Profita* ir kolegų atliktas tyrimas, kurio metu, pagal rinito simptomų vertinimo balų skaičių nebuvo nustatyta jokio skirtumo tarp iBDP preparatų, vartojamų per veido kaukę, ir placebo.

Registruotojas teigė, kad pulverizuojami vaistai pasiekia prienosinius ančius, kurių nosies purškalo forma vartojami preparatai nepasiekia. Tačiau šiame tyrime remtasi į tyrimą įtrauktų 5 sveikų suaugusiųjų duomenimis, o tai nėra reprezentatyvioji imtis.

Galiausiai, remiantis neseniai surinktais duomenimis, išviršinio vartojimo tirpalo pasiskirstymas neoperuotuose ančiuose yra nedidelis, o preparato pulverizavimas taip pat neveiksmingas, nes prasiskverbimas į ančius siekia tik <3 proc. *Cain* ir kolegų.⁵

Taigi CHMP nusprendė, kad turimų duomenų nepakanka pasiūlytomis nBDP preparatų alerginio ir idiopatinio rinito, uždegimo ir alergijos sukeltų nosies gleivinės bei nosies ir ryklės trakto pažeidimų gydymo indikacijoms pagrįsti.

4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas

Didžiausia paros dozė

Registruotojas pasiūlė suderintas rekomendacijas dėl vaistinių preparatų dozavimo, atsižvelgdamas į dozes, kurios buvo tiriamos atliekant klinikinius tyrimus, ir į GINA gaires.

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis, įskaitant po vaistinių preparatų pateikimo rinkai surinktus saugumo duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad didžiausia 3 200 ug BDP paros dozė suaugusiems ir paaugliams, kuri atitinka šiuo metu Vokietijoje, Airijoje ir Graikijoje patvirtintą rekomendaciją, ir didžiausia 1 600 ug paros dozė vaikams, kuri atitinka šiuo metu Prancūzijoje patvirtintą rekomendaciją, yra priimtinos.

Vaistinio preparato vartojimas kartą ir du kartus per parą

Remdamasis peržiūretais turimais duomenimis, CHMP nusprendė, kad šį vaistinį preparatą galima vartoti tiek kartą, tiek du kartus per parą. Taikant klinikinį astmos gydymą, itin svarbu, kad pacientui būtų taikoma ilgalaikė įkvėpiamųjų preparatų terapija, ir galimybės vartoti tokius vaistinius preparatus vieną kartą per parą negalima atmesti. Dar svarbiau yra tai, kad visais atvejais gydytojas pritaiko įkvėpiamųjų kortikosteroidų terapiją atsižvelgdamas į paciento poreikius ir ją įdėmiai stebi, todėl, kai vaistinis preparatas vartojamas kartą per parą, ilgą laiką nepastebėti, kad simptomai kontroliuojami nepakankamai, neįmanoma.

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: Available from <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.*

Gydymo trukmė

Astma ir švokštimas

CHMP priėjo prie išvados, kad preparato charakteristikų santraukoje astmos gydymo šiuo preparatu trukmės nereikėtų nurodyti; sprendimą dėl gydymo trukmės reikėtų priimti atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, remiantis pacientui pasireiškiančių simptomų sunkumu ir dažniu bei paciento ligomis kiekvienu konkrečiu atveju.

Dėl mažiems vaikams pasikartojančių švokštimo epizodų indikacijos, CHMP padarė išvadą, kad jeigu per 2–3 mėnesius nepastebima jokios gydymo Clenil naudos, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikėtų nutraukti. Be to, siekiant išvengti nereikalingo ilgalaikio šio vaistinio preparato vartojimo, pasikartojančių švokštimo epizodų gydymą galima tęsti ne ilgiau kaip 3 mėnesius, nebent patvirtinama astmos diagnozė. Taip pat pateikta kryžminė nuoroda į 4.4 skyrių.

Vartojimo metodas

Registruotojas pasiūlė peržiūrėti preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių, kad į jį būtų įtraukta išsamesnė informacija apie kompresorinius inhaliatorius. CHMP nusprendė, kad preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje negalima pateikti informacijos apie firminius kompresorinius inhaliatorius, nes nėra duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti tokį sprendimą. Todėl, užuot nurodžius kompresorinio inhaliatoriaus prekės ženklą, preparato informaciniuose dokumentuose vartojamas terminas kompresorinis inhaliatorius (angl. *jet nebuliser*).

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Visa informacija nuo 4.3 skyriaus „Kontraindikacijos“ iki 5.3 skyriaus „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“ buvo suderinta, kad į šiuos skyrius būtų įtraukta aktuali turima informacija ir siekiant iš dalies pakeisti tos informacijos formuluotę, kad ji atitiktų QRD šabloną.

1 skyrius (vaistinio preparato pavadinimas), 2 skyrius (kokybinė ir kiekybinė sudėtis), 6.1 skyrius (pagalbinių medžiagų sąrašas) ir 6.2 skyrius (nesuderinamumas) buvo atnaujinti, juose padarant nedidelius pakeitimus pagal QRD šabloną.

6.3 skyrius (tinkamumo laikas), 6.4 skyrius (specialios laikymo sąlygos), 6.5 skyrius (talpyklės pobūdis ir turinys) ir 6.6 skyrius (specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti) buvo atnaujinti, atsižvelgiant į rekomendaciją naudoti daugkartinio naudojimo 800 ug ampulę.

Ženklimas

Vaistinio preparato ženklimas prireikus buvo nuosekliai pakoreguotas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus, tačiau daugumą skyrių buvo palikta užpildyti nacionaliniu lygmeniu.

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelis buvo iš dalies pakeistas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato informacinių dokumentų suderinimu;
- registruotojų pasiūlyti preparato informaciniai dokumentai buvo įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;
- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvarstė skirtumus, nurodytus pranešime dėl Clenil ir susijusių pavadinimų, taip pat kitus preparato informacinių dokumentų skyrius;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų;
- komitetas sutarė dėl suderintų Clenil ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų.