

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Beklometazona dipropionāts (BDP) ir glikokortikoīds un aktīvā metabolīta beklometazona 17-monopropionāta priekšzāles. Beklometazona dipropionātam ir pretiekaisuma iedarbība, veicot bronhiālās astmas kontroli.

BDP suspensijas, ko inhalē ar smidzināšanas ierīci (nBDP), ir reģistrētas piecās ES dalībvalstīs, tostarp, Francijā, Grieķijā, Itālijā, Īrijā un Vācijā ar dažādiem izgudrotiem nosaukumiem: *Sanasthmax*, *Becloneb*, *Beclospin*, *Clenil*. *Clenil* (un sinonīmisko nosaukumu) monodevu pirmoreiz apstiprināja nacionālā procedūrā Itālijā 1991. gadā, pēc tam to apstiprināja nacionālā procedūrā Francijā, bet Grieķijā, Īrijā un Vācijā tas notika savstarpējās atzīšanas procedūrā, izmantojot Īriju kā atsaucē dalībvalsti.

Itālijā nBDP pašlaik tiek parakstītas gan pieaugušajiem, gan bērniem astmas un citu respiratoro saslimšanu, kas saistītas ar elpceļu sašaurināšanos plaušās (bronhostenozi), ārstēšanai, jo īpaši, kad ar kompresora vai sausa pulvera inhalatoriem nav apmierinoša rezultāta vai tie nav piemēroti. nBDP lieto arī alerģiska un idiopātiska rinīta, deguna dobuma un aizdegunes iekaisuma un alerģisku procesu ārstēšanai.

Francijā nBDP lieto kā pretiekaisuma terapiju smagas pastāvīgas astmas ārstēšanai bērniem. Īrijā, Grieķijā un Vācijā nBDP lieto gan pieaugušajiem, gan bērniem bronhiālās astmas ārstēšanai, ja ar kompresora vai sausa pulvera inhalatoru lietošanu nav apmierinoša rezultāta vai tas nav piemērots.

Ņemot vērā dalībvalstu pieņemtos dažādos lēmumus par nBDP saturošo zāļu reģistrāciju, Itālija 2015. gada 19 jūnijā paziņoja CHMP/Eiropas Zāļu aģentūrai par pārskatīšanu attiecībā uz *Clenil* un sinonīmisko nosaukumu zālēm saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā ES.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Astmas uzturošā terapija

Šī astmas uzturošās terapijas indikācija, kad ar kompresora vai sauso pulvera inhalatoru lietošanu nepanāk apmierinošu rezultātu vai tie piemēroti, šobrīd ir apstiprināta visās piecās dalībvalstīs, kur zāles ir reģistrētas.

CHMP piekrita indikācijai “astmas uzturošajā terapijā” saskaņā ar pieejamajiem zinātniskajiem pierādījumiem un vadlīniju rekomendācijām, kuros inhalējamās kortikosteroīdus uzskata par pirmās līnijas terapiju, kad uzstādīta astmas diagnoze un rekomendēti smidzinātāji, kad citu rokas inhalatoru lietošana nav piemērota.

Citas respiratoras saslimšanas, kas saistītas ar elpceļu sašaurināšanos plaušās (bronhostenozi)

Itālijā *Clenil* šobrīd tiek indicētas citu respiratoru saslimšanu saistībā ar elpceļu plaušās sašaurināšanos (bronhostenozi) ārstēšanai. Pārējās četrās dalībvalstīs (Francijā, Grieķijā, Īrijā un Vācijā) šī indikācija šobrīd nav reģistrēta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka (MAH) sniegtos pierādījumus un argumentāciju par nBDP labvēlīgo ietekmi plašo ierosināto indikāciju (bronhostenozes kā sākotnējās, elpceļu iekaisuma, jo īpaši, saistībā ar sēkšanu kā otrās) terapijā CHMP uzskatīja par neapmierinošiem, lai noteiktu medicīniskās vajadzības un mērķa populāciju (adekvāti izstrādātu un attiecīga apjoma pētījumu trūkums). Tāpēc ierosinātās plašās indikācijas tika uzskatītas par nepieņemamām.

Pēc tam, kad CHMP bija izteikusi negatīvu nostāju attiecībā pret plašajām indikācijām, MAH ierosināja sašaurinātu formulējumu “recidivējošas obstrukcijas simptomātiska ārstēšana pirmsskolas vecuma bērniem”, par ko gan ar dažām izmaiņām tika panākta vienošanās.

Sēkšana pirmsskolas vecuma bērniem (≤ 5 gadu vecumā) visbiežāk ir saistīta ar augšējo elpceļu vīrusu infekcijām, kas bieži recidivē šajā vecumā grupā. Sēkšanas kumulatīvā saslimstība 6 gadu vecumā ir gandrīz 50%. Pirmsskolas vecuma bērniem ar recidivējošu obstrukciju ir augsts astmas attīstības risks skolas vecumā. Šajā populācijā astma un sēkšana ne vienmēr pārklājas un ir grūti noteikt, kad recidivējoša obstrukcija ir astmas sākotnēja izpausme.

Pārlicenoša astmas diagnozes noteikšana bērniem līdz 5 gadu vecumam ir sarežģīta, jo epizodiski respiratorie sindromi, piemēram, sēkšana un klepus, ir plaši izplatīti arī bērniem bez astmas, jo īpaši, vecumā līdz 2 gadiem. nBDP indikācija pie sēkšanas varētu ļaut pediatriem ārstēt jaunus bērnus, kuri cieš no recidivējošas obstrukcijas, kad skaidra astmas diagnosticēšana nav iespējama saskaņā ar *GINA* vadlīnijām¹. *CHMP* atzīmēja, ka indikācijas ierobežošana, attiecinot to tikai uz “astmu” varētu tiešām novest pie nepietiekamas izmantošanas terapijā bērniem līdz 5 gadu vecumam ar recidivējošu obstrukciju bez citiem acīmredzamiem astmas riska faktoriem.

Tiek atzīts, ka zinātniskie pierādījumi par labu nBDP izmantošanai recidivējošas obstrukcijas terapijā pirmsskolas vecuma bērniem ir ierobežoti (vienīgos atbalstošos zinātniskos pierādījumus ir sniedzis *Papi* ar kolēģiem (2009. gadā), norādot metodoloģijas standartnovirzes). Tomēr nav sagaidāms, ka indikācijas atbalstam nBDP varētu būt pieejami šodienas kritērijiem atbilstoši augstas klases pētījumi, ko Itālijā subsidēja pirms daudziem gadiem.

Kopumā *CHMP* vienojās par galīgo indikācijas formulējumu “sēkšanas terapija bērniem līdz 5 gadu vecumam”.

CHMP arī vienojās, ka zāļu aprakstā jāsniedz attiecīga informācija par ilgtermiņa iedarbības risku bērniem, kuri jaunāki par 5 gadiem. Rekomendācijas par terapijas ilgumu un uzraudzības nepieciešamību iekļautas zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Pediatriskā vecuma grupa

Beklometazona dipropionātu šobrīd indicē bērniem visās ES dalībvalstīs, kur šīs zāles ir reģistrētas. Paredzēts, ka pediatriskā populācija, kam zāles apstiprinātas, ir visa pediatriskā populācija, neizslēdzot zīdaiņus un mazuļus. Ņemot vērā pieejamos datus un vadlīnijas, *CHMP* vienojās, ka nav jābūt zemākam vecuma ierobežojumam, atzīstot, ka var būt nepieciešamība lietot beklometazonu bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem.

Attiecībā uz sēkšanas indikāciju reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto terminu “pirmsskolas” *CHMP* to neuzskatīja par informatīvu un atbilstošu norādēm zāļu aprakstā. Visstabilākie pamatojošie pierādījumi attiecībā uz recidivējošas obstrukcijas terapiju bērniem (*Papi et al., 2009*)² attiecās uz bērniem vecumā no 1. gada līdz 4 gadiem. *GINA* vadlīnijās zemu ICS (inhālējamo kortikosteroīdu) (kontroles terapiju) devu rekomendē kā vēlamo sākotnējo terapiju astmas kontrolei 5 gadus veciem un jaunākiem bērniem. Sakarā ar grūtībām noteikt zemāku vecuma ierobežojumu astmas/sēkšanas terapijai pediatriskajā populācijā *CHMP* uzskatīja par piemērotu atstāt to bez ierobežojumiem.

Alerģisks un idiopātisks rinīts, iekaisuma un alerģiski procesi deguna dobumos un aizdegunē

Šī indikācija šobrīd ir reģistrēta tikai Itālijā, vienā no piecām ES dalībvalstīm, kur šīs zāles ir licencētas.

MAH sniegtie pierādījumi šīs indikācijas atbalstam ietvēra 4 pētījumus, no kuriem tikai viens ir nejaušināts klīniskais pētījums (*Profita et al., 2013*)³. Saskaņā ar jaunākajām vadlīnijām⁴ kortikosteroīdu lietošanu rekomendē viegla līdz mērena rinīta gadījumos, ievadot intranazāli. Pētījumi par alerģisko rinītu šobrīd ir veikti, izmantojot intranazālu aerosolu. Faktiski farmaceitiskie sastāvi smidzināšanai ir paredzēti astmas terapijai, jo ar to palīdzību tiek ievadītas daļiņas, kuru izmēra sadalījums ir mazāks par 5 mikroniem un kas var sasniegt apakšējos elpceļus, izmantojot sejas

¹ *GINA*: No globālās astmas kontroles un profilakses stratēģijas, globālā iniciatīva astmas ārstēšanai (*GINA*) 2015. Pieejama: <http://www.ginasthma.org/>.

² *Papi A. et al., Regular vs prn 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: Pieejamas no*

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

maskas. To, ka smidzināmā suspensija, ko ievada caur sejas masku, nav piemērota ievadīšanai deguna dobumā, pierāda arī citētajā *Profita* un kolēģu rakstā, jo attiecībā uz rinīta simptomiem netika novērotas atšķirības starp nBDP, ko ievada ar sejas masku, un placebo grupu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka ar smidzināšanu zāles var tikt ievadītas deguna blakusdobumos, bet to nevar izdarīt deguna aerosolu. Taču pētījums bija veikts ar 5 veselīgiem pieaugušajiem, kuri nav reprezentatīvs paraugs.

Visbeidzot, ir neseni pierādījumi, ka ārējai lietošanai paredzētā šķīduma izplatīšanās neoperētos dobumos ir ierobežota un arī smidzināšana ir neefektīva, jo dobumā iekļūst tikai < 3 % zāļu. *Cain* un kolēģi.⁵

Noslēgumā *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie pierādījumi nepamato ierosinātās indikācijas “alerģisks un idiopātisks rinīts, iekaisuma un alerģiski procesi deguna dobumos un aizdegunē” attiecībā uz nBDP.

4.2. apakšpunkts. Devas un ievadīšanas veids

Maksimālā dienas deva

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņotas devas rekomendācijas, pamatojoties uz devām, kas izpētītas klīniskajos pētījumos un saskaņā ar *GINA* vadlīnijām.

Pārskatot visus pieejamos datus, tostarp, pēcreģistrācijas drošuma datus, *CHMP* secināja, ka pieņemama ir maksimālā BDP deva 3200 µg pieaugušajiem un pusaudžiem, kas atbilst pašreizējai rekomendācijai Grieķijā, Īrijā un Vācijā, un , un maksimālā 1600 µg deva bērniem, kas atbilst pašreizējai rekomendācijai Francijā.

Ievadīšana vienreiz dienā pret ievadīšanu divreiz dienā

Pamatojoties uz pieejamo datu izskatīšanu, *CHMP* uzskatīja, ka abi režīmi, t. i., gan vienreiz dienā, gan divreiz dienā, ir pieņemami. Klīniskā astmas kontrolē ārkārtīgi svarīga ir ilgtermiņa inhalāciju terapija, un nav jāizslēdz iespēja ievadīt zāles vienreiz dienā. Vēl svarīgāka ir ICS terapijas pielāgošana pacientam un ārsta cieša uzraudzība attiecībā uz simptomu kontroli, tādējādi novēršot ilgstošu neapmierinošu simptomu kontroli sakarā ar lietošanu vienreiz dienā.

Terapijas ilgums

Astma un sēkšana

CHMP nolēma, ka attiecībā uz astmas terapiju zāļu aprakstā nav jānorāda terapijas ilgums. Terapijas ilgumam jābūt balstītam uz klīniskiem novērojumiem, pamatojoties uz simptomu smagumu un biežumu, kā arī pacienta stāvokli katrā individuālā gadījumā.

Attiecībā uz recidivējošas obstrukcijas krūtīs indikāciju maziem bērniem *CHMP* nolēma, ka, ja 2-3 mēnešu terapijas laikā nenovēro uzlabošanos, tad *Clenil* lietošana ir jāpārtrauc. Turklāt, recidivējošas obstrukcijas terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 3 mēnešus, ja netiek apstiprināta astmas diagnoze, lai izvairītos no nevajadzīgas ilgtermiņa iedarbības. Norādīta arī atsauce uz 4.4. apakšpunktu.

Ievadīšanas veids

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pārskatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu, lai iekļautu precīzāku informāciju par smidzinātāju sistēmām. *CHMP* uzskatīja, ka zīmola smidzinātāju iekļaušana zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā nebija pieņemama, jo nebija datu, lai to pamatotu. Zāļu aprakstā atsauce nav uz zīmolu, bet gan “strūklas smidzinātāju”.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

Apakšpunkti no 4.3. apakšpunkta “Kontrindikācijas” līdz 5.3. apakšpunktam “Preklīniskie drošuma dati” tika saskaņoti, lai iekļautu attiecīgo pieejamo informāciju vai grozītu formulējumu saskaņā ar apstiprināto QRD veidni.

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

Tika atjaunināts 1. apakšpunkts (zāļu nosaukums), 2. apakšpunkts (kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs), 6.1. apakšpunkts (palīgvielu saraksts) un 6.2. apakšpunkts (nesaderība), veicot nelielas izmaiņas, lai nodrošinātu atbilstību *QRD* veidnei.
6.3. apakšpunkts (uzglabāšanas laiks), 6.4. apakšpunkts (īpaši uzglabāšanas nosacījumi), 6.5. apakšpunkts (trauka veids un saturs) un 6.6. apakšpunkts (īpaši nosacījumi likvidēšanai un cita veida apstrādei) tika atjaunināti saskaņā ar rekomendāciju par 800 µg ampulas vairākkārtēju izmantošanu.

Marķējums

Zāļu aprakstos ieviestās izmaiņas konsekventi tika atspoguļotas marķējumā, tomēr apakšpunktu lielāko daļu aizpilda valstis.

Lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukciju grozīja, lai atspoguļotu izmaiņas zāļu aprakstā.

CHMP atzinuma pamatojums

tā kā:

- pārskatīšanas tvērums bija zāļu apraksta saskaņošana;
- zāļu aprakstu, ko piedāvāja reģistrācijas apliecības īpa □šnieki, izvērtēja, pa
iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm Komitejā;
- komiteja izvērtēja pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu;
- komiteja izskatīja paziņojumā par *Clenil* un sinonīmisko nosaukumu zālēm konstatētās atšķirības kā arī pārējos zāļu apraksta apakšpunktus;
- komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto datu kopumu, lai atbalstītu ierosināto zāļu apraksta saskaņošanu;
- komiteja apstiprināja *Clenil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu saskaņoto zāļu aprakstu.