

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Beclometasone dipropionate (BDP) huwa glukokortikojde u promediċina tal-metabolit attiv, beclometasone-17-monopropionate. Beclometasone dipropionate jeżerċita azzjoni lokali kontra l-infjammazzjonijiet fil-kontroll tal-ażma fil-bronki.

Il-prodotti ta' sospensjoni tal-nebulizzatur BDP (nBDP) huma awtorizzati f'fames Stati Membri tal-UE inkluż Franza, il-Ġermanja, il-Greċja, l-Irlanda u l-Italja taħt ismijiet ivvintati differenti: Sanasthmax, Beclonab, Beclospin, Clenil. Clenil (u ismijiet assoċjati) ta' doża waħda kien l-ewwel approvat permezz ta' proċedura nazzjonali fl-Italja fl-1991, imbagħad kien approvat permezz ta' proċeduri nazzjonali fi Franza, filwaqt li fl-Irlanda, fil-Ġermanja u fil-Greċja kien approvat permezz ta' proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku bl-Irlanda li kienet l-Istat Membru ta' Referenza.

Fl-Italja, nBDP huwa indikat bħalissa kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal għall-kura tal-ażma, u kundizzjonijiet respiratorji oħrajn bit-tidjiq tal-passaġġi tal-arja fil-pulmun (kundizzjoni brokostenotika), speċjalment meta l-użu ta' inalaturi taħt pressjoni jew bi trab xott mhuwiex sodisfaċenti jew mhuwiex xieraq. nBDP huwa indikat ukoll f'rinite allergika u idjopatika, affezzjonijiet infjammatorji u allergiċi tal-kavitajiet nażali u tas-sistema rino-faringeali.

Fi Franza nBDP huwa indikat bħala kura kontra l-infjammazzjonijiet ta' ażma severa persistenti fit-tfal.

Fl-Irlanda, fil-Ġermanja u fil-Greċja nBDP huwa indikat kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal għall-kura ta' ażma fil-bronki fejn l-użu ta' inalaturi taħt pressjoni jew bi trab xott mhuwiex sodisfaċenti jew mhuwiex xieraq.

Minhabba d-deċizzjonijiet nazzjonali divergenti meħudin mill-Istati Membri fir-rigward tal-awtorizzazzjoni ta' prodotti li fihom nBDP, fid-19 ta' Ġunju 2015, l-Italja nnotifikat lis-CHMP/Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Clenil u ismijiet assoċjati sabiex jiġu riżolti divergenzi fost l-informazzjoni dwar il-prodott awtorizzata fuq livell nazzjonali u b'hekk tiġi armonizzata l-informazzjoni dwar il-prodott divergenti tagħha madwar l-UE kollha.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

Kura tal-manteniment tal-ażma

Bħalissa, din l-indikazzjoni tal-kura ta' manteniment tal-ażma meta l-użu ta' inalaturi taħt pressjoni jew bi trab xott mhuwiex sodisfaċenti jew mhuwiex xieraq, hija approvata fil-fames Stati Membri kollha fejn il-prodott huwa awtorizzat.

Is-CHMP qabel mal-indikazzjoni "fil-kura tal-manteniment tal-ażma" skont l-evidenza xjentifika disponibbli u rakkomandazzjonijiet tal-linji gwida fejn kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs huma meqjusa bħala l-kura tal-ewwel għażla meta tkun saret dijanjożi tal-ażma u n-nebulizzaturi huma rakkomandati meta l-użu ta' inalaturi li jinżammu fl-idejn mhuwiex xieraq.

Kundizzjonijiet respiratorji oħrajn bit-tidjiq tal-passaġġi tal-arja fil-pulmun (kundizzjoni brokostenotika)

Bħalissa Clenil huwa indikat għall-kura ta' kundizzjonijiet respiratorji oħrajn bit-tidjiq tal-passaġġi tal-arja fil-pulmun (kundizzjoni brokostenotika) fl-Italja. Din l-indikazzjoni mhijiex awtorizzata bħalissa fl-erba' Stati Membri tal-UE l-oħrajn (il-Greċja, il-Ġermanja, Franza u l-Irlanda).

L-evidenza u l-argumenti pprovduti mill-MAH (id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq) dwar l-effett ta' benefiċċju ta' nBDP fil-kura tal-indikazzjonijiet proposti wiesgħin (kundizzjoni brokostenotika bħala l-ewwel waħda, disturbi infjammatorji tas-sistema respiratorja b'mod partikolari assoċjati mat-tarhir bħala t-tieni) ma tqisux sodisfaċenti mis-CHMP fl-identifikazzjoni tal-htieġa

medika u l-popolazzjoni fil-mira (nuqqas ta' provi mfassla b'mod adegwat u mdaqqs). Ghaldaqstant l-indikazzjonijiet proposti wiesghin ma tqisux aċċettabbli.

Wara l-pożizzjoni negattiva tas-CHMP fuq l-indikazzjoni wiesgħa, il-MAH ippropona indikazzjoni aktar dejqa "kura sintomatika ta' tharhir rikorrenti fi tfal ta' qabel l-età tal-iskola" li sar qbil fuqha b'xi tibdil.

Hafna mit-tharhir fit-tfal ta' qabel l-età tal-iskola (≤ 5 snin) huwa assoċjat ma' infezzjonijiet virali fin-naha ta' fuq tal-apparat respiratorju, li ta' sikwit jergħu jsehħu f'dan il-grupp ta' età. Il-prevalenza kumulattiva tat-tharhir hija kważi 50% fl-età ta' 6 snin. It-tfal qabel ma jibdwu l-iskola bi tharhir rikorrenti huma f'riskju oghla li jiżviluppaw l-ażma waqt l-età tal-iskola; f'din il-popolazzjoni l-ażma u t-tharhir mhux dejjem jikkoinċidu u biex tiddeċiedi meta t-tharhir rikorrenti huwa prezentazzjoni inizjali tal-ażma mhijiex haġa faċli.

Dijanjsi kunfidenti tal-ażma fi tfal ≤ 5 snin hija diffiċli, minhabba li s-sintomi respiratorji episodici bhat-tharhir u s-sogħla huma komuni wkoll fi tfal mingħajr l-ażma, b'mod partikolari f'dawk li għandhom bejn 0 u sentejn. L-indikazzjoni ta' nBDP fit-tharhir ser tippermetti lill-pedjatriċi tat-tfal jikkuraw tfal zghar li jbatu minn tharhir rikorrenti meta dijanjsi ċara tal-ażma ma tkunx tista' ssir, skont il-linja gwida GINA¹. Tabilhaq, is-CHMP innota li r-restrizzjoni tal-indikazzjoni għal "ażma" biss tista' twassal għal nuqqas ta' kura ta' tfal ≤ 5 snin bi tharhir rikorrenti mingħajr l-ebda fattur ta' riskju apparenti għall-ażma.

Huwa magħruf li l-evidenza xjentifika dwar il-benefiċċju ta' nBDP fil-kura tat-tharhir rikorrenti fi tfal ta' qabel l-età tal-iskola hija limitata (l-unika evidenza xjentifika ta' appoġġ ġejja minn Papi u kollegi (2009) fejn gie nnutat preġudizzju metodoloġiku); madankollu, studji ta' standard għoli, skont il-kriterji tal-lum, mhumix mistennija li jkun disponibbli għall-nBDP sabiex jappoġġjaw l-indikazzjoni li ngħatat fl-Italja hafna snin ilu.

B'mod ġenerali, is-CHMP qabel mal-kliem tal-indikazzjoni finali "kura ta' tharhir fi tfal sal-età ta' 5 snin".

Is-CHMP qabel ukoll li hemm hteġa li tingħata informazzjoni adegwata fil-PI dwar ir-riskju ta' esponiment fit-tul fi tfal taht l-età ta' 5 snin. Allura rakkomandazzjonijiet rigward it-tul ta' żmien tal-kura u l-hteġa għall-monitoraġġ huma inklużi fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 tal-SmPC.

Firxa tal-età pedjatrika

Bhalissa beclomethasone dipropionate huwa indikat fit-tfal fl-Istati Membri tal-UE kollha fejn il-prodott huwa awtorizzat. Il-popolazzjoni pedjatrika li għaliha huwa approvat il-prodott hija intiża sabiex tkun il-popolazzjoni pedjatrika ġenerali mingħajr ma' teskludi t-trabi u t-tfal zghar. Filwaqt li kkunsidra d-data u l-linji gwida disponibbli, is-CHMP qabel li m'għandux ikun hemm limitu tal-età aktar baxx, fejn jirrikonoxxi li hemm il-hteġa possibbli ta' beclometasone taht l-età ta' 6 xhur.

Fir-rigward tal-indikazzjoni fit-tharhir, it-terminu "qabel l-età tal-iskola" kif propost mill-MAH ma kienx meqjus bħala informattiv mis-CHMP u mhux skont il-linja gwida tal-SmPC. L-evidenza l-aktar ta' appoġġ għall-kura ta' tfal bi tharhir rikorrenti (Papi et al., 2009)² irregistrat tfal bejn l-etajiet ta' sena u 4 snin. Fil-linja gwida GINA, ICS (kura ta' kontroll) ta' doża baxxa hija rakkomandata bħala l-kura inizjali ppreferuta sabiex tikkontrolla l-ażma fi tfal ta' 5 snin u iżgħar. Minhabba d-diffikultà sabiex jiġi stabbilit limitu tal-età aktar baxx għall-kura tal-kundizzjoni tal-ażma/tat-tharhir fil-popolazzjoni pedjatrika, is-CHMP qies li jkun aktar xieraq li dan jithalla miftuħ.

Rinite allergika u idjopatika, affezzjonijiet infjammatorji u allergici tal-kavitajiet nazali u tas-sistema rino-faringeali

Bhalissa din l-indikazzjoni hija awtorizzata biss fl-Italja, wiehed mill-hames Stati Membri tal-UE fejn il-prodott huwa liċenzjat.

¹ GINA: Mill-Istrateġija Globali għall-Ġestjoni u l-Prevenzjoni tal-Ażma, Inizjattiva Globali għall-Ażma (Global Initiative for Asthma - GINA) 2015. Disponibbli minn: <http://www.ginasthma.org/>.

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

L-evidenza pprovduta mill-MAH f'appoġġ ta' din l-indikazzjoni kkonsistiet minn 4 studji, fejn wiehed minnhom biss huwa prova klinika randomizzata (Profita et al., 2013)³. Skont il-linji gwida l-aktar riċenti⁴, l-użu ta' kortikosteroidi huwa rrakkomandat għal rinrite hafifa-moderata permezz tar-rotta tal-imnieher. L-istudji fir-rinite allergika fil-fatt twettqu bl-użu ta' sprej għall-użu fl-imnieher. Fil-fatt, formulazzjonijiet farmaċewtiċi għan-nebulizzazzjoni huma intiżi għall-kura tal-ażma minhabba li dawn iwasslu frak b'distribuzzjoni tad-daqs tal-frak ta' anqas minn 5 microns li jistgħu jilhqgħu passaġġi tal-arja aktar baxxi bl-użu ta' maskri tal-wiċċ; il-fatt li sospensjoni tan-nebulizzatur mogħtija minn go maskra tal-wiċċ mhijiex adegwata għall-ghoti fil-kavità nażali hija mixhuda wkoll mill-artikolu citat minn Profita u kollegi fejn ma ġewx osservati differenzi bejn l-nBDP ipprovdut mill-maskra tal-wiċċ u l-grupp tal-placebo għall-punteġġ tas-sintomu tar-rinite.

Il-MAH stqarr li n-nebulizzazzjoni hija kapaċi twassal il-mediċini għas-sinusijiet paranażali filwaqt li l-isprejs għall-użu fl-imnieher mhumex. Madankollu, l-istudju rrefera għal 5 adulti b'sahhithom irreġistrati, li mhuwiex kampjun rappreżentattiv.

Finalment, evidenza riċenti tirrapporta li d-distribuzzjoni ta' soluzzjoni topika għas-sinusijiet mhux operati hija limitata, bin-nebulizzazzjoni tkun ineffettiva wkoll b'<3% penetrazzjoni tas-sinus. Cain and colleagues.⁵

Bhala konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra li l-evidenza disponibbli ma tappoġġja l-indikazzjonijiet proposti b'"rinrite allergika u idjopatika, affezzjonijiet infjammatorji u allergiċi tal-kavitaġiet nażali u tas-sistema rino-faringeali" għal nBDP.

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Doża massima ta' kuljum

Il-MAH ippropona rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ armonizzati abbażi tad-dozi studjati fi provi kliniċi u skont il-linji gwida GINA.

Mar-reviżjoni tad-data disponibbli kollha inkluż data dwar is-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq, is-CHMP ikkonkluda li doża massima ta' kuljum ta' 3200 ug ta' BDP fl-adulti u fl-adolesxenti, li hija konformi mar-rakkomandazzjoni attwali fil-Ġermanja, fl-Irlanda u fil-Greċja u ta' doża massima ta' kuljum ta' 1600 ug fit-tfal, li hija konformi mar-rakkomandazzjoni attwali fi Franza, hija aċċettabbli.

Għoti ta' darba kuljum vs darbtejn kuljum

Abbażi ta' revizjoni tad-data disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li ż-żewġ skedi tad-doża ta' darba kuljum u darbtejn kuljum huma aċċettabbli. Fil-ġestjoni klinika tal-ażma, li l-pazjent isegwi t-terapija meħuda man-nifs għal żmien twil hija ta' importanza kbira għall-firxa u l-possibbiltà ta' għoti ta' darba kuljum m'għandhiex tkun eskluża. Aktar importanti, it-terapija bl-ICS dejjem hija mfassla skont il-pazjent u mmonitorjata mill-qrib mit-tabib f'termini ta' kontrolli tas-sintomi, b'hekk ikun eskluż li jsehh kontroll tas-sintomi mhux sodisfaċenti fit-tul minhabba l-ghoti ta' darba kuljum.

Tul ta' Żmien tat-Terapija

Ażma u tharhir

Is-CHMP ikkonkluda li għall-kura tal-ażma, l-ebda indikazzjoni fuq tul ta' żmien tat-terapija m'għandha tkun irrapportata fl-SmPC; it-tul ta' żmien tal-kura għandu jkun ibbażat fuq il-ġudizzju kliniku abbażi tas-severità u l-frekwenza tas-sintomi u l-kundizzjonijiet tal-pazjent fuq il-bażi ta' każ b'każ.

Għall-indikazzjoni tat-tharhir rikorrenti fi tfal zghar, is-CHMP ikkonkluda li jekk ma jkun osservat l-ebda benefiċċju tal-kura fi żmien xahrejn sa 3 xhur, Clenil għandu jitwaqqaf. Barra minn hekk, it-tul

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: Disponibbli minn <http://www.wheo.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.

ta' żmien tal-kura ta' tharhir rikorrenti m'għandux jaqbeż it-3 xhur, sakemm id-dijanżosi tal-ażma hija kkonfermata sabiex jiġi evitat esponiment fit-tul mhux meħtieġ. Referenza mqabbla ma' sezzjoni 4.4 hija msemija wkoll.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-MAH ippropona li jirrevedi sezzjoni 4.2 tal-SmPC sabiex jinkludi aktar informazzjoni dettaljata fuq is-sistemi tan-nebulizzatur. Is-CHMP ikkunsidra li l-inkluzjoni tan-nebulizzaturi tad-ditta fis-sezzjoni 4.2 tal-SmPC ma kinitx aċċettabbli minhabba li d-data li tappoġġja dan ma kinitx inkluża. Għaldaqstant ma ssirx referenza għal ditta, minflok għal "nebulizzatur ġett" fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC

Sezzjonijiet 4.3 Kontraindikazzjonijiet sa 5.3 Data ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà ġew armonizzati sabiex jinkludu l-informazzjoni disponibbli rilevanti, jew sabiex jemendaw il-kliem skont il-mudell tal-QRD attestat.

Sezzjoni 1, (isem tal-prodott mediċinali), Sezzjonijiet 2 (għamla kwalitattiva u kwantitattiva), 6.1 (lista ta' eċċipjenti), u 6.2 (inkompatibbiltajiet) ġew aġġornati b'tibdil żgħir sabiex ikunu konformi mal-mudell tal-QRD.

Sezzjonijiet 6.3 (żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali), 6.4 (prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna) 6.5 (in-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih) u 6.6 (Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor) ġew aġġornati sabiex ikunu konformi mar-rakkomandazzjoni għall-użu multiplu tal-ampulla ta' 800 ug.

Tikkettar

Bidliet introdotti fl-SmPC kienu riflessi b'mod konsistenti fit-tikkettar fejn rilevanti, madankollu ħafna mis-sezzjonijiet thallew sabiex jimtlew fuq livell nazzjonali.

Fuljett ta' Tagħrif

Il-fuljett ta' tagħrif ġie emendat sabiex jirrifletti t-tibdil li sar fl-SmPC.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- il-kamp tal-applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott,
- l-informazzjoni dwar il-prodott proposta mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq ġiet evalwata fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat;
- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fin-notifika għal Clenil u ismijiet assoċjati, kif ukoll is-sezzjonijiet li baqa' tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat irreveda t-totalità tad-data ppreżentata mill-MAH b'appoġġ għall-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat qabel ma' informazzjoni dwar il-prodott armonizzata għal Clenil u ismijiet assoċjati.