

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Beklometazóndipropionát (BDP) je glukokortikoid a prekursor účinného metabolitu beklometazón-17-monopropionátu. Beklometazóndipropionát má lokálne protizápalové účinky pri kontrole bronchiálnej astmy.

Lieky obsahujúce BDP vo forme suspenzie pre rozprašovač (nBDP) sú povolené v piatich členských štátoch EÚ – vo Francúzsku, v Nemecku, Grécku, Írsku a Taliansku – pod rôznymi vymyslenými názvami: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Jednodávkový Clenil (a súvisiace názvy) bol prvýkrát povolený vnútroštátnym postupom v Taliansku v roku 1991, potom vnútroštátnym postupom vo Francúzsku, kým v Írsku, Nemecku a Grécku bol povolený postupom vzájomného uznávania s Írskom ako referenčným členským štátom.

V Taliansku je nBDP v súčasnosti povolený na používanie u dospelých i detí na liečbu astmy a iných respiračných ochorení so zúžením dýchacích ciest v pľúcach (bronchostenotické ochorenie) najmä v prípadoch, ak je použitie inhalátora v tlakovom obale alebo práškoveho inhalátora neuspokojivé alebo nevhodné. nBDP je indikovaný aj pri alergickej alebo idiopatickej rinitíde, zápalových alebo alergických stavoch nosových dutín a nosohltana.

Vo Francúzsku je nBDP indikovaný ako protizápalová liečba závažnej pretrvávajúcej astmy u detí. V Írsku, Nemecku a Grécku je nBDP indikovaný u dospelých i detí na liečbu bronchiálnej astmy v prípadoch, ak je použitie inhalátora v tlakovom obale alebo práškoveho inhalátora neuspokojivé alebo nevhodné.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením liekov obsahujúcich nBDP Taliansko 19. júna 2015 oznámilo výboru CHMP Európskej agentúry pre lieky postúpenie vecí podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre Clenil a súvisiace názvy s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi informáciami o lieku povolenými v jednotlivých štátoch, a v celej EÚ tak harmonizovať odlišné informácie o lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Udržiavacia liečba astmy

Táto indikácia, teda udržiavacia liečba astmy v prípadoch, ak je použitie inhalátora v tlakovom obale alebo práškoveho inhalátora neuspokojivé alebo nevhodné, je v súčasnosti schválená vo všetkých piatich členských štátoch, v ktorých je liek povolený.

Výbor CHMP súhlasil s indikáciou „udržiavacia liečba astmy“ v súlade s dostupnými vedeckými dôkazmi a usmerňujúcimi odporúčaniami v prípadoch, ak sa inhalačné kortikosteroidy považujú za liečbu prvej línie pri diagnóze astmy a ak sa rozprašovače odporúčajú z dôvodu, že použitie iných ručných inhalátorov nie je vhodné.

Iné respiračné ochorenia so zúžením dýchacích ciest v pľúcach (bronchostenotické ochorenie)

V Taliansku je Clenil v súčasnosti indikovaný aj na liečbu iných respiračných ochorení so zúžením dýchacích ciest v pľúcach (bronchostenotické ochorenie). Táto indikácia v súčasnosti nie je povolená v ostatných štyroch členských štátoch EÚ (Grécko, Nemecko, Francúzsko a Írsko).

Výbor CHMP považoval dôkazy a argumenty poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh o priaznivom účinku nBDP pri liečbe rozšírených navrhovaných indikácií (bronchostenotické ochorenie ako pôvodná indikácia, zápalové poruchy dýchacích ciest spojené najmä s pískaním ako druhá indikácia) za neuspokojivé z hľadiska identifikácie medicínskej potreby a cieľovej populácie (neexistencia správne navrhnutých skúšaní dostatočného rozsahu). Navrhované rozšírené indikácie preto považoval za neprijateľné.

Po negatívnom stanovisku výboru CHMP k rozšírenej indikácii držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zúženú indikáciu „symptomatická liečba opakujúceho sa pískania u predškolských detí“, ktorá bola s určitými zmenami schválená.

Väčšina prípadov pískania u predškolských detí (vo veku ≤ 5 rokov) je spojená s vírusovými infekciami horných dýchacích ciest, ktoré sa v tejto vekovej skupine často vracajú. Kumulatívna prevalencia pískania u detí vo veku 6 rokov je takmer 50 %. Predškólakom s opakujúcim sa pískaním hrozí vysoké riziko rozvoja astmy v školskom veku. V tejto populácii sa astma a pískanie nie vždy prekrývajú a rozhodovanie, či je opakujúce sa pískanie prvotným prejavom astmy, je náročné.

Spoločná diagnóza astmy u detí vo veku ≤ 5 rokov je problematická, lebo epizódy respiračných príznakov, ako je pískanie a kašeľ, sú časté aj u detí bez astmy, a to najmä vo veku 0 – 2 roky. Indikácia nBDP pri pískaní by pediatrom umožnila liečiť malé deti trpiace opakujúcim sa pískaním v súlade s usmernením GINA aj vtedy, ak nie je možné jednoznačne diagnostikovať astmu.¹ Výbor CHMP konštatoval, že obmedzenie indikácie len na „astmu“ by mohlo viesť k nedostatočnej liečbe detí vo veku ≤ 5 rokov s opakujúcim sa pískaním bez iných zjavných rizikových faktorov astmy. Je zrejme, že vedecké dôkazy o prínose nBDP pri liečbe opakujúceho sa pískania u predškólakov sú obmedzené (jediný podporný vedecký dôkaz pochádza z článku od Papiho a kolegov (2009), v súvislosti s ktorým sa upozornilo na metodické skreslenie), pričom sa neočakáva, že by sa v súvislosti s nBDP mohli uskutočniť štúdie vysokého štandardu podľa súčasných kritérií, ktoré by podporili indikáciu schválenú pred mnohými rokmi v Taliansku.

Výbor CHMP celkovo súhlasil s konečnou formuláciou indikácie „liečba pískania u detí vo veku do 5 rokov“.

Výbor CHMP takisto súhlasil s tým, že v informáciách o lieku je nutné uviesť dostatočné informácie o riziku dlhodobého vystavenia detí vo veku menej ako 5 rokov. V častiach 4.2 a 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú preto uvedené odporúčania týkajúce sa trvania liečby a nutnosti sledovania.

Vekový rozsah pediatrickej populácie

Beklometazónpropionát je v súčasnosti indikovaný u detí vo všetkých členských štátoch EÚ, v ktorých je tento liek povolený. Pediatrická populácia, pre ktorú je liek schválený, je celá pediatrická populácia bez vylúčenia dojčiat a batoliat. Vzhľadom na dostupné údaje a usmernenia výbor CHMP súhlasil s tým, že by nemala existovať spodná veková hranica, lebo môže existovať potreba liečby beklometazónpropionátom u detí mladších ako 6 mesiacov.

Pokiaľ ide o indikáciu pri pískaní, výbor CHMP nepovažoval pojem „predškolský“ navrhovaný držiteľom povolenia na uvedenie na trh za informatívny a usúdil, že nie je v súlade s usmernením uvedeným v súhrne charakteristických vlastností lieku. Dôkazy, ktoré najviac podporujú liečbu opakujúceho sa pískania u detí (Papi et al., 2009)², sa týkali detí vo veku 1 – 4 rokov. V usmernení GINA sa ako uprednostňovaná úvodná liečba na kontrolu astmy u detí vo veku 5 rokov a mladších odporúča nízka dávka inhalačných kortikosteroidov (kontrolná liečba). Vzhľadom na ťažkosti pri stanovovaní spodnej vekovej hranice pri liečbe astmy/pískania v pediatrickej populácii výbor CHMP usúdil, že vhodnejšie bude túto hranicu neurčovať.

Alergická a idiopatická rinitída, zápalové a alergické stavy nosových dutín a nosohltana

Táto indikácia je v súčasnosti povolená len v Taliansku, teda v jednom z piatich členských štátov EÚ, v ktorých je liek povolený.

Dôkazy, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu tejto indikácie, pozostávali zo 4 štúdií, z ktorých len jedna je randomizovaným klinickým skúšaním (Profita et al., 2013)³. Podľa

¹ GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Globálna stratégia riadenia a prevencie astmy), Globálna iniciatíva pre astmu (GINA), 2015. Dostupné na: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. et al., „Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children“ (Porovnanie pravidelnej liečby a liečby podľa potreby s použitím rozprašovača u predškolských detí trpiacich pískaním). 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“ (Účinky beklometazónu podávaného rozprašovačom na zápal dýchacích ciest a klinický stav detí s alergickou astmou a rinitídou: randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia). Int Arch Allergy Immunol 2013; 161: 53 – 64.

najnovších usmernení⁴ sa v prípade miernej až stredne závažnej rinitídy odporúča podanie kortikosteroidov intranazálnou cestou. Štúdie týkajúce sa alergickej rinitídy sa uskutočnili práve s použitím nosovej aerodisperzie. Liekové formy určené na použitie s rozprašovačom sa používajú na liečbu astmy preto, lebo poskytujú častice s veľkosťou menej než 5 mikrónov, ktoré sa dostávajú do dolných dýchacích ciest pomocou tvárovej masky. To, že podávanie suspenzie pre rozprašovač pomocou tvárovej masky nie je vhodné na podávanie do nosovej dutiny, sa preukázalo aj v citovanom článku Profitu a kolegov, ktorí nepozorovali žiadne rozdiely v skóre príznakov rinitídy medzi skupinou s nBDP podávaným pomocou tvárovej masky a skupinou s placebom.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že pomocou rozprašovača možno podávať lieky do prínosových dutín, kým pomocou nosovej aerodisperzie to možné nie je. V štúdií sa však uvádza 5 zahrnutých zdravých dospelých, čo nie je reprezentatívna vzorka.

A napokon, najnovšie dôkazy poukazujú na to, že distribúcia lokálneho roztoku do neoperovaných dutín je obmedzená, pričom použitie rozprašovača je zároveň neúčinné s prienikom do dutín < 3 % (Cain a kolegovia).⁵

Výbor CHMP na záver konštatoval, že dostupné dôkazy nepodporujú navrhované indikácie „alergická a idiopatická rinitída, zápalové a alergické stavy nosových dutín a nosohltana“ pre nBDP.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Maximálna denná dávka

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizované odporúčania na dávkovanie na základe dávok skúmaných v klinických skúšaní a v súlade s usmerneniami GINA.

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov vrátane údajov o bezpečnosti po uvedení lieku na trhu výbor CHMP dospel k záveru, že prijateľná je maximálna denná dávka 3 200 µg BDP u dospelých a dospelievajúcich, čo zodpovedá súčasným odporúčaniam v Nemecku, Írsku a Grécku, a maximálna denná dávka 1 600 µg u detí, čo zodpovedá súčasným odporúčaniam vo Francúzsku.

Podávanie jedenkrát denne oproti podávaniu dvakrát denne

Výbor CHMP na základe preskúmania dostupných údajov usúdil, že prijateľný je režim dávkovania raz i dvakrát denne. Pri klinickej kontrole astmy je dodržiavanie pravidiel dlhodobej inhalačnej liečby pacientom mimoriadne dôležité a nemalo by sa brániť možnosti podávania jedenkrát denne. Ešte dôležitejšie je, že liečba inhalačnými kortikosteroidmi je vždy prispôbená konkrétnemu pacientovi a lekár ju pozorne sleduje z hľadiska kontroly príznakov, aby nedošlo k dlhodobej neuspokojivej kontrole príznakov v dôsledku podávania jedenkrát denne.

Trvanie liečby

Astma a pískanie

Výbor CHMP dospel k záveru, že v súhrne charakteristických vlastností lieku sa nemá uvádzať žiadny údaj o trvaní liečby v prípade astmy. Trvanie liečby má byť v každom jednotlivom prípade založené na klinickom úsudku s ohľadom na závažnosť a frekvenciu príznakov a ochorenie pacienta.

Pokiaľ ide o indikáciu opakujúceho sa pískania u malých detí, výbor CHMP dospel k záveru, že ak sa do 2 – 3 mesiacov nepozorujú žiadne prínosy liečby, podávanie lieku Clenil sa má zastaviť. Navyše platí, že pokiaľ sa nepotvrdí diagnóza astmy, trvanie liečby opakujúceho sa pískania nemá prekročiť 3 mesiace, aby nedošlo k zbytočnému dlhodobému vystaveniu. Spomína sa aj krížový odkaz na časť 4.4.

Spôsob podávania

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol upraviť časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku tak, aby obsahovala podrobnejšie informácie o rozprašovacích systémoch. Výbor CHMP usúdil, že zaradenie rozprašovačov vlastnej značky do časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku

⁴ Usmernenie Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (Alergická rinitída a jej vplyv na astmu – ARIA) 2015: dostupné na <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>.

⁵ Cain et al. „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps“ (Európsky pozičný dokument o rinosinuitíde a nosových polypoch) 2012; aktualizácia o kontrole chronickej rinosinuitídy. 2013; Infect Drug Resist.

bolo neprijateľné, lebo neboli k dispozícii údaje na podporu tohto kroku. Preto sa v informáciách o lieku neodkazuje na rozprašovač vlastnej značky, ale na „dýzový rozprašovač“.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Časti 4.3 Kontraindikácie až 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti sa harmonizovali tak, aby obsahovali relevantné dostupné informácie alebo zmenený text podľa schváleného vzorového dokumentu QRD.

Časť 1 (Názov lieku), časť 2 (Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie), časť 6.1 (Zoznam pomocných látok) a časť 6.2 (Inkompatibility) sa mierne zmenili tak, aby boli v súlade so vzorovým dokumentom QRD.

Časť 6.3 (Čas použiteľnosti), časť 6.4 (Špeciálne upozornenia na uchovávanie), časť 6.5 (Druh obalu a obsah balenia) a časť 6.6 (Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom) sa aktualizovali v súlade s odporúčaním na viacnásobné použitie 800 µg ampulky.

Označenie obalu

Zmeny vykonané v súhrne charakteristických vlastností lieku sa podľa potreby príslušne odzrkadlili aj v označení obalu, väčšina častí sa však ponechala na doplnenie na vnútroštátnej úrovni.

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa sa zmenila tak, aby odzrkadľovala zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- účelom postúpenia veci bola harmonizácia informácií o lieku,
- informácie o lieku navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh sa vyhodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Clenil a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach informácií o lieku,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku,
- výbor súhlasil s harmonizovanými informáciami o lieku pre Clenil a súvisiace názvy.