

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Beklometazon dipropionat (BDP) je glukokortikoid in predzdravilo aktivnega presnovka, beklometazon-17-monopropionata. Beklometazon dipropionat pri nadzoru bronhialne astme deluje lokalno protivnetno.

Zdravila v obliki suspenzije za nebulator BDP (nBDP) imajo dovoljenje za promet v petih državah članicah EU: v Franciji, Nemčiji, Grčiji, Italiji in na Irskem, in sicer pod različnimi izmišljenimi imeni: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin in Clenil. Zdravilo Clenil (in povezana imena) v enkratnem odmerku je dovoljenje za promet najprej pridobilo v Italiji leta 1991 po nacionalnem postopku, nato je po nacionalnih postopkih pridobilo dovoljenje za promet v Franciji, po postopku z medsebojnim priznavanjem pa je dovoljenje za promet pridobilo na Irskem, v Nemčiji in Grčiji, pri čemer je bila v vlogi referenčne države članice Irska.

V Italiji je zdravilo nBDP trenutno indicirano za zdravljenje astme in drugih bolezni dihal, pri katerih so zožene dihalne poti v pljučih (stanja bronhostenoze), pri odraslih in otrocih, še posebno, kadar je uporaba inhalatorjev pod tlakom ali s praškom nezadovoljiva ali neustrezna. Zdravilo nBDP je indicirano tudi pri alergijskem in idiopatskem rinitisu ter vnetnih in alergijskih reakcijah nosnih votlin in nosno-žrelnega predela.

V Franciji je zdravilo nBDP indicirano za protivnetno zdravljenje hude trajne astme pri otrocih. Na Irskem, v Nemčiji in v Grčiji je zdravilo nBDP indicirano za zdravljenje bronhialne astme pri odraslih in otrocih, kadar je uporaba inhalatorjev pod tlakom ali s praškom nezadovoljiva ali neustrezna.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z izdajo dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo nBDP, je Italija 19. junija 2015 obvestila odbor CHMP pri Evropski agenciji za zdravila o napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Clenil in povezana imena z namenom odprave neskladij med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve različnih informacij o zdravilu po vsej EU.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Vzdrževalno zdravljenje astme

Indikacija za vzdrževalno zdravljenje astme, kadar je uporaba inhalatorjev pod tlakom ali s praškom nezadovoljiva ali neustrezna, je trenutno odobrena v vseh petih državah članicah, v katerih imajo zdravila dovoljenje za promet.

Odbor CHMP se je strinjal z indikacijo „za vzdrževalno zdravljenje astme“ v skladu z razpoložljivimi znanstvenimi dokazi in priporočili smernic, kadar po postavitvi diagnoze astme velja, da so inhalacijski kortikosteroidi prva izbira zdravljenja, nebulatorji pa so priporočeni, kadar uporaba drugih ročnih inhalatorjev ni ustrezna.

Druge bolezni dihal, pri katerih so zožene dihalne poti v pljučih (stanje bronhostenoze)

Zdravilo Clenil je v Italiji trenutno indicirano za zdravljenje drugih bolezni dihal, pri katerih so zožene dihalne poti v pljučih (stanje bronhostenoze). Ta indikacija v ostalih štirih državah članicah EU (v Grčiji, Nemčiji, Franciji in na Irskem) trenutno ni odobrena.

Odbor CHMP je ocenil, da dokazi in utemeljitve koristi zdravila nBDP pri zdravljenju splošnih predlaganih indikacij (stanja bronhostenoze kot začetne indikacije ter vnetnih bolezni dihal, še posebno v povezavi s sopenjem, kot druge indikacije), ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, nezadovoljivo prepoznavajo zdravstvene potrebe in ciljno populacijo (pomanjkanje ustrezno zasnovanih in ustrezno obsežnih preskušanj). Zato so bile predlagane splošne indikacije ocenjene kot nesprejemljive.

Potem ko je odbor CHMP izrazil negativno stališče o splošnih indikacijah, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal ožjo indikacijo, tj. „simptomatsko zdravljenje ponavljajočega se sopenja pri predšolskih otrocih“, s katero se je odbor strinjal, a z nekaj spremembami.

Večina primerov sopenja pri predšolskih otrocih (≤ 5 let) je povezana z okužbami zgornjih dihal, ki se pri tej starostni skupini pogosto pojavljajo. Skupna prevalenca sopenja pri starosti 6 let znaša skoraj 50 %. Pri predšolskih otrocih s ponavljajočim se sopenjem obstaja visoko tveganje za razvoj astme v šolskem obdobju; v tej populaciji se astma in sopenje ne prekrivata vedno, odločanje o tem, ali je ponavljajoče se sopenje začetek astme, pa je težavno.

Postavljanje prepričljive diagnoze astme pri otrocih, starih ≤ 5 let, je težavno, saj so občasni respiratorni simptomi, kot sta sopenje in kašelj, pogosti tudi pri otrocih brez astme, še posebno pri tistih, starih od nič do dve leti. Pediatrom bi v skladu s smernico GINA¹ indikacija zdravila nBDP za sopenje omogočala zdravljenje mlajših otrok, pri katerih se pojavlja ponavljajoče se sopenje, kadar jasne diagnoze astme ni mogoče postaviti. Odbor CHMP je dejansko ugotovil, da bi omejitve indikacije izključno na „astmo“ lahko vodila k pomanjkljivemu zdravljenju otrok, starih ≤ 5 let, pri katerih se pojavlja ponavljajoče se sopenje, ne pa tudi drugi očitni dejavniki tveganja za astmo. Priznava se, da so znanstveni dokazi o koristih zdravila nBDP pri zdravljenju ponavljajočega se sopenja pri predšolskih otrocih omejeni (edini podporni znanstveni dokazi prihajajo iz študije, ki so jo izvedli Papi in sodelavci (2009), v kateri pa je opažena metodološka pristranskost); vendar ni pričakovati, da bi bile za zdravilo nBDP na voljo študije, izvedene po visokih standardih v skladu z današnjimi merili, ki bi podpirale indikacijo, odobreno v Italiji pred mnogo leti.

Na splošno se je odbor CHMP strinjal s končnim besedilom za indikacijo, „zdravljenje sopenja pri otrocih, starih do 5 let“.

Odbor CHMP se je tudi strinjal, da je treba v informacijah o zdravilu podati zadostne informacije glede tveganja dolgotrajne izpostavljenosti otrok, mlajših od 5 let. Taka priporočila v zvezi s trajanjem zdravljenja in potrebo po spremljanju so vključena v poglavji 4.2 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Starostni razpon pediatrične populacije

Beklometazon dipropionat je trenutno indiciran pri otrocih v vseh državah članicah EU, v katerih je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet. Predvideno je, da pediatrična populacija, za katero je zdravilo odobreno, vključuje splošno pediatrično populacijo, brez izključevanja dojenčkov in malčkov. Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov in smernic se je odbor CHMP strinjal, da spodnje starostne meje ne sme biti, s čimer je priznal morebitno potrebo po beklometazonu pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev.

V zvezi z indikacijo za sopenje je odbor CHMP menil, da izraz „predšolski“, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni informativen in ni v skladu s smernico o povzetku glavnih značilnosti zdravila. Dokazi, ki so najbolj podpirali zdravljenje ponavljajočega se sopenja pri otrocih (Papi idr., 2009)², so bili pridobljeni pri otrocih, starih od enega do štirih let. V smernici GINA so IKS v nizkem odmerku (zdravljenje za nadzor bolezni) priporočljivi kot prednostno začetno zdravljenje za nadzor astme pri otrocih, starih do vključno 5 let. Ker je nižjo starostno mejo za zdravljenje astme/sopenja pri pediatrični populaciji težko postaviti, je odbor CHMP menil, da jo je bolje pustiti odprto.

Alergijski in idiopatski rinitis, vnetne in alergijske reakcije nosnih votlin in nosno-žrelnega predela

Ta indikacija je trenutno odobrena le v Italiji, eni od petih držav članic EU, v katerih ima zdravilo dovoljenje za promet.

Dokaze, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil v podporo tej indikaciji, sestavljajo 4 študije, od katerih je le ena randomizirano klinično preskušanje (Profita idr., 2013)³.

¹ GINA: iz svetovne strategije za vodenje in preprečevanje astme (Global Strategy for Asthma Management and Prevention), Svetovna pobuda za astmo (Global Initiative for Asthma – GINA), 2015. Na voljo na spletnem mestu: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. idr., „Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children“ (Zdravljenje sopenja pri predšolskih otrocih: primerjava med običajnim zdravljenjem z nebulatorji in zdravljenjem z nebulatorji po potrebi). *Allergy* 2009; 64: 1463–1471.

³ Profita M. idr., „Effect of Nebulized Beclomethasone on Airway Inflammation and Clinical Status of Children with Allergic Asthma and Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study“ (Učinek nebuliziranega beklometazona na vnetje dihal in klinični status

Glede na najnovejše smernice⁴ je uporaba kortikosteroidov po intranazalni poti priporočljiva za blagi ali zmeren rinitis. Študije alergijskega rinitisa so bile dejansko izvedene z uporabo intranazalnega pršila. Pravzaprav so farmacevtske formulacije za nebulizacijo namenjene zdravljenju astme, saj zagotavljajo vnos delcev, katerih porazdelitev velikosti znaša manj kot 5 mikronov in ki lahko prek obraznih mask dosežejo spodnja dihalna; dejstvo, da suspenzija za nebulator za dajanje prek obrazne maske ni primerna za dajanje v nosno votlino, je prav tako dokazano v citiranem članku avtorjev Profita in sodelavcev, v katerem pri rezultatih simptomov rinitisa ni opaženih razlik med zdravilom nBDP, danim prek obrazne maske, in skupino, ki je prejela placebo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da lahko nebulizacija dovede zdravila v paranazalne sinuse, nosna pršila pa jih ne morejo. Vendar se je študija nanašala na 5 vključenih zdravih odraslih, kar pa ni reprezentativen vzorec.

Poleg tega najnovejši dokazi kažejo, da je porazdelitev raztopine za topikalno uporabo v neoperiranih sinusih omejena, pri čemer je neučinkovita tudi nebulizacija, saj je pri njej prodiranje v sinuse manjše od 3 %. Cain in sodelavci⁵.

Sklepno mnenje odbora CHMP je bilo, da razpoložljivi dokazi ne podpirajo predlaganih indikacij zdravila nBDP za „alergijski in idiopatski rinitis ter vnetne in alergijske reakcije nosnih votlin in nosno-žrelnega predela“.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Največji dnevni odmerek

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajena priporočila za odmerjanje na osnovi odmerkov, ki so jih preučevali v kliničnih preskušanjih, in v skladu s smernicami GINA.

Ob pregledu vseh razpoložljivih podatkov, vključno s podatki o varnosti iz obdobja trženja, je odbor CHMP sklenil, da sta dnevni odmerek BDP pri odraslih in mladostnikih, ki znaša največ 3 200 ug in je v skladu s trenutnim priporočilom v Nemčiji, na Irskem in v Grčiji, ter dnevni odmerek pri otrocih, ki znaša največ 1 600 ug in je v skladu s trenutnim priporočilom v Franciji, sprejemljiva.

Dajanje enkrat dnevno v primerjavi z dajanjem dvakrat dnevno

Na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov je odbor CHMP menil, da sta sprejemljiva oba režima odmerjanja, enkrat dnevno in dvakrat dnevno. Pri kliničnem urejanju astme je bolnikovo sodelovanje pri dolgoročnem zdravljenju z inhalacijskimi zdravili izjemno pomembno in možnost dajanja enkrat dnevno ne sme biti onemogočena. Še pomembnejše je, da je zdravljenje z IKS vedno prilagojeno posameznemu bolniku in ga z vidika nadzora nad simptomi skrbno spremlja zdravnik, zato zaradi dajanja enkrat dnevno ne more priti do dolgotrajnega nezadostnega nadzora nad simptomi.

Trajanje zdravljenja

Astma in sopenje

Odbor CHMP je sklenil, da v povzetku glavnih značilnosti zdravila ne sme biti navedena nobena indikacija za trajanje zdravljenja astme; trajanje zdravljenja mora temeljiti na klinični presoji glede na resnost in pogostnost simptomov in bolnikovih stanj za vsak primer posebej.

Za indikacijo ponavljajočega se sopenja pri mlajših otrocih je odbor CHMP sklenil, da je treba zdravljenje z zdravilom Clenil prekiniti, če v obdobju od dveh do treh mesecev ni opaženih nobenih koristi zdravljenja. Poleg tega zaradi preprečevanja nepotrebne dolgotrajne izpostavljenosti zdravljenju ponavljajočega se sopenja ne sme trajati dlje od treh mesecev, razen če je potrjena diagnoza astme. Omenjeno je tudi navzkrižno sklicevanje na poglavje 4.4.

otrok z alergijsko astmo in rinitisom: randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija). Int Arch Allergy Immunol 2013; 161: 53–64.

⁴ Smernica za alergijski rinitis in njegov vpliv na astmo (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA), 2015. Na voljo na spletnem mestu: <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>.

⁵ Cain idr., „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps“ (Evropski dokument o stališču o rinosinuzitisu in nosnih polipih), 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis (Najnovejši podatki o obvladovanju kroničnega rinosinuzitisa), 2013; Infect Drug Resist.

Način uporabe

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal spremembo poglavja 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da bi vključevalo podrobnejše informacije o nebulatorskih sistemih. Odbor CHMP je menil, da vključitev nebulatorjev določene blagovne znamke v poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila ni sprejemljiva, saj podatki, ki bi to podpirali, niso na voljo. Zato v informacijah o zdravilu ni sklicev na blagovno znamko, ampak na „nebulator na stisnjen zrak“.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Poglavja od poglavja 4.3 Kontraindikacije do poglavja 5.3 Predklinični podatki o varnosti so usklajena tako, da vključujejo ustrezne razpoložljive informacije ali pa je besedilo v njih spremenjeno v skladu z najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov.

Poglavja 1 (Ime zdravila), 2 (Kakovostna in količinska sestava), 6.1 (Seznam pomožnih snovi) in 6.2 (Inkompatibilnosti) so z manjšimi spremembami posodobljena tako, da so v skladu s predlogo za pregled kakovosti dokumentov.

Poglavja 6.3 (Rok uporabnosti), 6.4 (Posebna navodila za shranjevanje) 6.5 (Vrsta ovojnine in vsebina) in 6.6 (Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom) so posodobljena tako, da so v skladu s priporočili za uporabo 800-mikrogramske ampule na več načinov.

Označevanje

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, kjer je bilo to ustrezno, vendar je bilo treba večino poglavij dopolniti na nacionalni ravni.

Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo je spremenjeno tako, da izraža spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil informacije o zdravilu, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravili;
- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je obravnaval razlike, prepoznane v obvestilu za zdravilo Clenil in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o zdravilu Clenil in povezanih imenih.