

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Nasonex и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Активната съставка на NASONEX, мометазон фуруат монохидрат, е синтетичен, 17-хетероциклен кортикостероид с противовъзпалителна активност. NASONEX спрей за нос 50 mcg представлява отмерена доза в ръчна спрей помпа, съдържаща водна суспензия на мометазон фуруат монохидрат, еквивалентен на 0,05% т/т мометазон фуруат; във водна среда, съдържаща глицерин, микрокристална целулоза и натриева карбоксиметилцелулоза, натриев цитрат, лимонена киселина, бензалкониев хлорид и полисорбат 80.

NASONEX лекарствени продукти са регистрирани в следните държави членки на ЕС: Австрия, Белгия, България, Чешката република, Дания, Естония, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Испания, Швеция и Обединеното кралство, както и в Исландия и Норвегия.

NASONEX лекарствени продукти понастоящем не са регистрирани в Кипър.

Разрешение за употреба на лекарствения продукт е издадено съгласно националната процедура в 16 европейски страни и в съответствие с процедурата по взаимно признаване (MRP) в 13 държави членки, с Обединеното кралство (UK) като референтна държава членка (РДЧ).

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно издаването на разрешение за употреба на NASONEX и свързаните с него имена, Европейската комисия (ЕК) уведоми Европейската агенция по лекарствата за официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО с цел преодоляване на различията между разрешените КХП за горепосочения продукт и по този начин да се хармонизират КХП в целия ЕС.

Кратка характеристика на продукта (КХП)

ПРУ е предложил настоящата процедура по взаимно признаване за информацията за продукта, която се подкрепя от наличните данни за ефикасността и безопасността, като основа за хармонизирана информация за продукта.

Точка 4.1 - Терапевтични показания

Лечение на симптоми на ринит

- Сезонен алергичен ринит

Проведени са шест проучвания за доказване на ефикасността на мометазон фуруат при 2544 пациенти със сезонен алергичен ринит, рандомизирани за лечение с мометазон фуруат, плацебо или активна контрола. От 6-те проучвания, 4 са сборни, и резултатите от пациентските дневници показват намаление от 33% от изходното ниво в сравнение с 15% при плацебо-лекуваните пациенти през първите 2 седмици от лечението с мометазон фуруат. Средните резултати за оценките на лекарите на общите назални симптоми показват по-големи намаления за мометазон фуруат при всички посещения (в диапазона 36-62%) в сравнение с плацебо (22% до 48%).

- Постоянен ринит

Въз основа на 9-те проучвания в оригиналната програма за постоянен ринит, показанието за постоянен ринит е одобрено през 1997 г. за страни по процедурата по взаимно признаване, както и от другите засегнати държави членки, между 1997 и 1998 г. Впоследствие проучване Q97-921, специално проведено при лица с постоянен неалергичен ринит (PNAR), е завършено,

показващо положителен резултат, и водещо до включване на показание за PNAR през май 2000 г. в Швеция.

Тези проучвания са в подкрепа на предложеното показание за симптоматично лечение на ринит (сезонен алергичен и постоянен) при възрастни.

Педиатрична популация

ПРУ е предоставил информация относно педиатричната програма и резултатите от проучването (ефикасност и безопасност). Доказано е, че цялостният отговор, от гледна точка на подобрене спрямо изходното ниво, е бил сходен между подгрупите с 3- до 5-годишните и 6- до 11-годишните пациенти. По този начин е налице подкрепа за ефикасността във възрастовата група 3-5 години, и от фармакологична гледна точка не трябва да се очаква разлика в ефикасността в групата на 3-годишните деца в сравнение с 6-годишните. Затова СНМР е счел употребата на мометазон фуруат при постоянен ринит при деца над 3-годишна възраст за приемлива, както е предложено от ПРУ.

Профилактика на сезонен алергичен ринит

Посочени са две рандомизирани многоцентрови клинични проучвания от досието на процедурата по взаимно признаване, където мометазон фуруат е прилаган при пациенти с анамнеза за сезонен алергичен ринит. Не се счита, че подадените проучвания подкрепят профилактиката на сезонния алергичен ринит, тъй като подадените за това показание данни не са окончателни по отношение на подходящия времеви момент за начало на лечението, като се има предвид, че ранното започване на лечението не е сравнявано с началото на момента на поява на симптомите. Началото на действието на мометазон фуруат при пациенти с алергични симптоми е бързо и следователно наблюдаваният ефект след профилактично лечение (както е определено в проучванията) може да бъде свързан с ефекта от лечението, както е обхванат от основното показание за ринит. Поради това показанието за профилактика на сезонен алергичен ринит не е прието от СНМР. Вместо това, в точка 4.2 на КХП е въведен текст, за да се поясни, че може да се наложи лечението да се започне няколко дни преди очакваното начало на сезонна алергия при пациенти с анамнеза за умерени до тежки симптоми на сезонен алергичен ринит.

Назална полипоза

Обсъдени са две 4-месечни рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи, с паралелни групи, многоцентрови, изпитвания за ефикасността и безопасността на лечението и обсервационно, проследяващо изпитване без лечение в подкрепа на показанието за лечение на назална полипоза, където приложението на две дози мометазон фуруат в сравнение с плацебо (200 µg дневно и два пъти дневно) е изследвано при общо 664 пациенти, от които 441 са лекувани с мометазон фуруат. Показанието за лечение на назална полипоза е прието от СНМР.

ПРУ е избрал да не включва показанието за профилактика на рецидив на назални полипи след функционална ендоскопска синус хирургия (FESS) в предложената хармонизирана КХП, което е одобрено само в Швеция.

Лечение на остър синусит

Две проучвания, изследващи синусита, както и резултатите и анализа на допълнително проучване (A2-3852), извършени за оценяване на клиничната значимост на размера на наблюдавания ефект на лечението, показват, че не е установено клиничното значение на получени при тези проучвания данни във връзка с предложеното показание. Поради това показанието за лечение на остър синусит не е прието от СНМР.

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

Въз основа на 19 завършени Фаза II и III проучвания, прилагащи мометазон фуруат при юноши и възрастни, като стандартна клинична доза при лечение на юноши/възрастни е избрана обща доза от 200 µg веднъж дневно, което позволява адаптиране на дозите до максимална дневна обща доза от 400 µg.

Началната доза за ринит и назални полипи е 100 µg веднъж дневно във всяка ноздра (обща дневна доза от 200 µg). В случай на недостатъчен отговор е предложено увеличаване на дозата до 100 µg два пъти дневно във всяка ноздра (обща дневна доза от 400 µg) както в повечето държави членки.

При пациенти с анамнеза за умерени до тежки симптоми на сезонен алергичен ринит се препоръчва приемането на мометазон фуруат да започне няколко дни преди очакваното начало на поленовия сезон.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на NASONEX спрей за нос не е установена при:

- деца под 3-годишна възраст при сезонен алергичен ринит и постоянен алергичен ринит;
- деца и юноши под 18-годишна възраст без установени назални полипи.

Текстът в точка 4.2 е променен и приведен в съответствие с изискванията на QRD.

Точка 4.3 - Противопоказания

Съгласно настоящото Указание относно кратката характеристика на продукта като противопоказание е предложен текстът за известна свръхчувствителност към активното вещество, мометазон фуруат, или към някое от помощните вещества.

Мометазон фуруат е противопоказан при наличие на нелекувана локализирана инфекция, например херпес симплекс, свързана с носната лигавица, както и при пациенти, които наскоро са претърпели операция или травма на носа до настъпване на оздравяване поради инхибиращия ефект на кортикостероидите върху оздравяването на раните.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съдържанието на тази точка не е променяно от това, което е одобрено в повечето страни, въпреки че текстовете в някои случаи са били изменени, за да се постигне хармонизация.

Споменават се имunosупресивните ефекти на кортикостероидите и рискът от експозиция на пациентите на определени инфекции (например варицела, морбили), както и на важността на получаване на медицинска помощ, ако настъпи такава експозиция.

Мометазон фуруат не се препоръчва за употреба в случай на перфорация на назалния септум (информация за съобщените случаи за перфорация на назалния септум е посочена в точка 4.8). По-високата честота на епитаксис, наблюдавана в клинични проучвания, също се споменава в тази точка, както и в точка 4.8. В допълнение тази точка дава предупреждение за наличието на помощното вещество бензалкониев хлорид, което може да причини дразнене на носа.

Споменават се също така и системните ефекти на кортикостероидите, включително и съобщения за повишено вътреочно налягане след употребата на интраназални кортикостероиди. Подчертана е и необходимостта от едновременно употреба на подходяща допълнителна терапия за допълнително облекчаване на неназални симптоми, особено симптоми във връзка с очите.

Също така се препоръчва редовно наблюдаване на ефекта върху растежа при педиатричната популация при продължително лечение с назални кортикостероиди.

Точка 4.5 - Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Направено е позоваване на проучване на клиничните взаимодействия, проведено с лоратадин, където няма съобщени взаимодействия, които да бъдат наблюдавани.

Прави се препратка към точка 4.4 за употреба със системни кортикостероиди.

Точка 4.6 - Фертилитет, бременност и кърмене

Предложеният от ПРУ текст в подзаглавията "Бременност" и "Кърмене" е счетен за приемлив от CHMP.

Точката за "Фертилитет" се изменя, за да се включат само съответните изводи от неклинични проучвания за токсичност в съответствие с настоящото Указание относно кратката характеристика на продукта.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Твърдението, че не са известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, се счита за приемливо от CHMP.

Точка 4.8 - Нежелани лекарствени реакции

Точка 4.8 се реструктурира, както е предложено от CHMP, за да стане по-лесна за четене и да се съобрази с QRD шаблона и Указанията на КХП. Нежеланите лекарствени реакции са представени независимо от показанието и представят всички данни (сбор) в един табличен вид.

Точка 4.9 - Предозиране

Посочено е, че е малко вероятно предозирането да изисква лечение, различно от наблюдение, тъй като системната бионаличност на мометазон фуруат е <1%. Вдишване или перорално приложение на прекомерни дози кортикостероиди обаче може да доведе до потискане на функцията на НРА.

Точка 5.1 - Фармакодинамични свойства

Тази точка на предложената КХП съдържа информация за механизма на действие на мометазон фуруат и неговите фармакодинамични ефекти при пациенти със сезонен алергичен ринит.

Европейската агенция по лекарствата е освободила от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с NASONEX спрей за нос и свързаните с него имена във всички подгрупи на педиатричната популация при сезонен и постоянен алергичен ринит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Точка 5.2 - Фармакокинетични свойства

Информацията, предложена от ПРУ в тази точка на КХП, е вписана в заглавията абсорбция, разпределение, биотрансформация и елиминиране и е счетена за приемлива от CHMP с препоръчаните изменения.

Точка 5.3 - Предклинични данни за безопасност

В тази точка са описани глюкокортикоид-свързаните ефекти на мометазон фуруат, наблюдавани при изпитвания върху животни.

Мометазон фураат е лишен от андрогенна, антиандрогенна, естрогенна или антиестрогенна активност. Не са демонстрирани токсикологични ефекти, уникални за експозицията на мометазон фураат.

Листовка

Промените в КХП, когато това е уместно за потребителя, също са отразени в листовката и съгласувани със СНМР.

Получените резултати за изследване на потребителя при промяна UK/H/0196/001/II/032, подадена като ангажимент за подновяване в процедурата по взаимно признаване и одобрена през януари 2009 г., се считат за приемливи от СНМР.

NASONEX представлява назален препарат за локално приложение и съдържа бензалкониев хлорид. Тъй като количеството на бензалкониев хлорид — 0,02 mg на впръскване — е над прага от 10 микрограма/доставена доза, в съответствие с "Указанието за помощните вещества" в етикета и листовката (2003 г.) в листовката е включено съобщение, че NASONEX съдържа бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене на носа.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 30 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разгледа установените отклонения за NASONEX и свързаните с него имена по отношение на точките терапевтични показания, дозировката и начина на приложение, както и на останалите точки на КХП.
- Комитетът преразглежда представени от ПРУ данни от съществуващите клинични и неклинични проучвания и опита след пускането на пазара с NASONEX и свързаните с него имена, както са съобщени от ПРУ, обосноваващи предложеното хармонизиране на информацията за продукта.
- Комитетът се съгласи с хармонизираната кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени и обсъдени от притежателя на разрешението за употреба.

СНМР препоръча промяна на условията на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в приложение III за NASONEX и свързаните с него имена (вж. приложение I).