

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Nasonex og relaterede navne (se bilag I)

Det aktive indholdsstof i Nasonex, mometasonfuroat monohydrat, er et syntetisk 17-heterocyklisk kortikosteroid med antiinflammatorisk aktivitet. Nasonex næsespray, 50 µg, er en manuel pumpepray med afmålt dosis i en vandig opløsning med et indhold af mometasonfuroat monohydrat svarende til 0,05 vægtprocent mometasonfuroat; det vandige medium indeholder glycerin, mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumcarboxymethylcellulose, natriumcitrat, citronsyre, benzalkoniumchlorid og polysorbat 80.

Nasonex er registreret i følgende EU medlemsstater: Østrig, Belgien, Bulgarien, Tjekkiet, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Sverige, Det Forenede Kongerige samt i Island og Norge.

Nasonex-lægemidler er på nuværende tidspunkt ikke registreret i Cypern.

Det blev godkendt ved nationale procedurer i 16 europæiske lande og ved den gensidige anerkendelsesprocedure i 13 medlemsstater med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat.

På grund af medlemsstaternes divergerende nationale afgørelser om markedsføringstilladelsen for Nasonex og relaterede navne anmeldte Europa-Kommissionen en officiel indbringelse til EMA's sekretariat i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer for ovennævnte lægemiddel og dermed harmonisere produktresuméerne i EU.

Produktresumé

Indehaveren af markedsføringstilladelserne har foreslået, at den gældende produktinformation fra den gensidige anerkendelsesprocedure anvendes som grundlag for den harmoniserede produktinformation. Den er dokumenteret ved de foreliggende data om virkning og sikkerhed.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af rhinitis

- Sæsonbetinget allergisk rhinitis

Der er udført seks undersøgelser til påvisning af virkningen af mometasonfuroat hos 2 544 patienter med sæsonbetinget allergisk rhinitis, der blev randomiseret til behandling med mometasonfuroat, placebo eller aktivt kontrolpræparat. Af de 6 undersøgelser blev de 4 poollet, og efter de første to ugers behandling med mometasonfuroat viste patientdagbøgerne en reduktion fra baseline på 33 %, sammenholdt med 15 % hos placebobehandlede patienter. Gennemsnitsscore ved den lægelige vurdering af alle nasale symptomer viste ved alle konsultationer større reduktion med mometasonfuroat (område 36 %-62 %) end med placebo (22 %-48 %).

- Tilbagevendende rhinitis

På grundlag af de ni undersøgelser i det oprindelige program for tilbagevendende rhinitis blev denne indikation i 1997 godkendt i landene omfattet af den gensidige anerkendelsesprocedure, og fra 1997 til 1998 i de øvrige berørte medlemsstater. Efterfølgende fuldførtes undersøgelse Q97-921, der specifikt vedrørte personer med tilbagevendende ikke-allergisk rhinitis (PNAR) og fik positivt udfald, resulterende i godkendelse af indikationen PNAR i Sverige i maj 2000.

Disse undersøgelser underbygger den foreslåede indikation symptomatisk behandling af rhinitis (sæsonbetinget allergisk og tilbagevendende) hos voksne.

Pædiatrisk population

Indehaveren af markedsføringstilladelse har forelagt oplysninger om det pædiatriske program og undersøgelsesresultaterne vedrørende virkning og sikkerhed. Den overordnede respons i form af bedring i forhold til baseline fandtes at være den samme i undergrupperne 3-5 år og 6-11 år. Der er således dokumentation for virkningen i aldersgruppen 3-5 år, og farmakologisk set ingen forskel i virkning mellem en 3-årig og en 6-årig. Anvendelsen af mometasonfuroat ved tilbagevendende rhinitis hos børn over tre år kunne derfor godkendes af CHMP som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Forebyggelse af sæsonbetinget allergisk rhinitis

Der blev henvist til to randomiserede kliniske multicenterundersøgelser fra dokumentationen til den gensidige anerkendelsesprocedure. Mometasonfuroat blev her administreret til patienter med tidligere sæsonbetinget allergisk rhinitis. De forelagte undersøgelser findes ikke at støtte indikationen forebyggelse af sæsonbetinget allergisk rhinitis, da dataene for denne indikation ikke er konklusive med hensyn til det mest hensigtsmæssige tidspunkt for påbegyndelse af behandlingen, idet der ikke blev sammenlignet mellem påbegyndelse af behandlingen tidligt og ved indtræden af symptomer. Virkningen af mometasonfuroat hos patienter med allergiske symptomer er hurtigt indsættende, hvorfor den iagttagne virkning efter forebyggende behandling (som defineret i undersøgelserne) kunne tilskrives en behandlingseffekt, der dækkes af den generelle rhinitisindikation. CHMP godkendte derfor ikke indikationen forebyggelse af sæsonbetinget allergisk rhinitis. I stedet blev der indsat en tekst i punkt 4.2 i produktresuméet til præcisering af, at det kan være nødvendigt at påbegynde behandlingen nogle dage før den forventede start på allergisæsonen, når der i anamnesen er moderate til svære symptomer på sæsonbetinget allergisk rhinitis.

Nasal polypose

Til støtte for indikationen nasal polypose er der virkningen og sikkerheden blevet undersøgt i to randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinded multicenterundersøgelser med parallelle grupper af 4-måneders varighed og i en opfølgende observationsundersøgelse uden behandling. I undersøgelserne blev to doser af mometasonfuroat (200 µg én gang dagligt og to gange dagligt) sammenlignet med placebo hos i alt 664 personer, hvoraf 441 blev behandlet med mometasonfuroat. Indikationen behandling af nasal polypose blev godkendt af CHMP.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har i det foreslåede harmoniserede produktresumé valgt at udelade indikationen forebyggelse af tilbagefald af nasal polypose efter funktionel endoskopisk sinuskirurgi, som kun er godkendt i Sverige.

Behandling af akut sinuitis

To undersøgelser af sinuitis og resultater og analyse af en supplerende undersøgelse (A2-3852) til vurdering af den kliniske relevans af den iagttagne behandlingseffekt viste, at dataene fra disse undersøgelser ikke kunne påvises at være klinisk relevante for den ansøgte indikation. Indikationen behandling af akut sinuitis blev derfor ikke godkendt af CHMP.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

På grundlag af 19 fase II- og III-undersøgelser med anvendelse af mometasonfuroat hos unge og voksne valgtes som klinisk standarddosering til denne patientgruppe en totaldosering på 200 µg én gang dagligt med mulighed for optitrering til en total dagsdosering på 400 µg.

Initialdosering ved rhinitis og nasale polypper er 100 µg én gang dagligt i hvert næsebor (total dagsdosering 200 µg). Ved inadækvat respons er der i de fleste medlemsstater foreslået dosisforhøjelse til 100 µg to gange dagligt i hvert næsebor (total dagsdosering 400 µg).

Ved anamnese med moderate til svære symptomer på sæsonbetinget allergisk rhinitis anbefales det om nødvendigt at påbegynde behandlingen med mometasonfuroat nogle dage før den forventede start på pollensæsonen.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Nasonex næsespray er ikke fastlagt hos:

- børn under tre år ved sæsonbetinget allergisk rhinitis og tilbagevendende allergisk rhinitis
- børn og unge under 18 år, idet nasal polypose ikke er en indikation hos denne aldersgruppe.

Teksten i punkt 4.2 er revideret og rettet ind efter QRD-kravene.

Afsnit 4.3 – Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed for det aktive stof, mometasonfuroat, eller for et eller flere af hjælpestofferne, er foreslået i henhold til den gældende vejledning for produktresuméer.

Mometasonfuroat er kontraindiceret ved ubehandlede lokaliserede infektioner såsom herpes simplex, der inddrager af den nasale slimhinde, samt efter nylige operative indgreb og traumer på næsen indtil heling har fundet sted på grund af den hæmmende virkning af kortikosteroider på sårhelingen.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indholdet i dette punkt er ikke ændret i forhold til det, der er godkendt i de fleste lande; ordlyden er i visse tilfælde dog harmoniseret.

Der omtales kortikosteroiders immunosuppressive virkninger og risikoen ved eksponering af patienterne for visse infektioner (f.eks. skoldkopper og mæslinger) samt vigtigheden af lægelig vejledning i tilfælde af sådan eksponering. Mometasonfuroat frarådes anvendt ved perforation af septum nasi (de indberettede tilfælde af septumperforation er omtalt i punkt 4.8). Den iagttagne højere forekomst af epistaxis i de kliniske undersøgelser nævnes også i dette afsnit foruden i afsnit 4.8. Desuden indeholder dette afsnit en advarsel om hjælpestoffet benzalkoniumchlorid, som kan medføre nasal irritation.

Der er desuden et afsnit om kortikosteroiders systemiske virkninger og om indberetninger om øget intraokulært tryk efter brug af intranasale kortikosteroider. Endvidere understreges nødvendigheden af sideløbende supplerende behandling til yderligere afhjælpning af ikke-nasale, navnlig okulære, symptomer.

Ved langvarig behandling med nasale kortikosteroider hos den pædiatriske population anbefales derudover rutinemæssig overvågning af påvirkningen af væksten.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der henvises til en klinisk interaktionsundersøgelse med loratadin, hvor der ikke iagttoges interaktioner.

Der indsættes en krydshenvisning til punkt 4.4 om anvendelse sammen med systemiske kortikosteroider.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

CHMP kunne godkende markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyd under overskrifterne »graviditet« og »amning«.

Afsnittet »Fertilitet« blev ændret, så det kun indeholder de relevante konklusioner fra prækliniske toksicitetsundersøgelser i overensstemmelse med den gældende vejledning for produktresuméer.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHMP godkendte erklæringen om, at der ikke er kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Punkt 4.8 – Bivirkninger

Punkt 4.8 blev omstruktureret som foreslået af CHMP for at gøre det mere letlæseligt og rette det i ind efter QRD-skabelonen og vejledningen om produktresuméer. Bivirkningerne blev beskrevet uafhængigt af indikation, og alle data (poolet) samlet i én enkelt tabel.

Punkt 4.9 – Overdosering

Det anføres, at overdosering ikke forventes at kræve anden behandling end observation, da den systemiske biotilgængelighed af mometasonfuroat er <1 %. Inhalation eller oral administration af en overdosis af kortikosteroider kan imidlertid medføre suppression af den hypothalamisk-hypofysære-adrenale akse.

Punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

Dette punkt i forslaget til produktresumé indeholder oplysninger om mometasonfuroats virkningsmekanisme og dets farmakodynamiske virkninger hos patienter med sæsonbetinget allergisk rhinitis.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af undersøgelser med Nasonex næsespray og relaterede navne hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved sæsonbetinget og tilbagevendende allergisk rhinitis (se punkt 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse).

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Markedsføringstilladelsesindehaverens oplysninger i dette punkt af produktresuméet blev angivet under overskrifterne absorption, fordeling, biotransformation og elimination og kunne godtages af CHMP med de anbefalede ændringer.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

I dette afsnit beskrives de glukokortikoidrelaterede virkninger af mometasonfuroat, der er iagttaget i dyreundersøgelser.

Mometasonfuroat har ingen androgen, antiandrogen, østrogen eller antiøstrogen aktivitet. Der er ikke påvist særskilte toksikologiske virkninger ved eksponering for mometasonfuroat.

Indlægsseddel

Ændringerne i produktresuméet blev afspejlet i indlægssedlen i det omfang, de er relevante for brugeren, hvilket blev godtaget af CHMP.

CHMP godkendte resultaterne af brugertesten i ændringsansøgning UK/H/0196/001/II/032, der blev indsendt i forbindelse med en fornyelse under den gensidige anerkendelsesprocedure og godkendt i januar 2009.

Nasonex er et topikalt præparat til nasal anvendelse og indeholder benzalkoniumchlorid. Da mængden af benzalkoniumchlorid – 0,02 mg per aktivering – er over tærsklen 10 µg/afgiven dosis, er der i indlægssedlen indsat en erklæring om, at Nasonex indeholder benzalkoniumchlorid, som kan medføre irritation af næsen. Dette er i overensstemmelse med vejledningen om deklaration af hjælpestoffer i mærkning og indlægsseddel (2003).

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse(r)n(e)

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Nasonex og relaterede navne hvad angår terapeutiske indikationer, dosering og administrationsvej samt de øvrige punkter af produktresuméet.
- Udvalget gennemgik de data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen fra eksisterende kliniske og prækliniske undersøgelser og erfaringer med Nasonex og relaterede navne efter markedsføring som begrundelse for den foreslåede harmonisering af produktinformationen:
- Udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som markedsføringstilladelsesindehaveren har foreslået og redegjort for.

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Nasonex og relaterede navne (se bilag I).