

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Nasonex y denominaciones asociadas (ver anexo I)

El principio activo de Nasonex, furoato de mometasona monohidrato, es un corticosteroide 17-heterocíclico sintético con actividad antiinflamatoria. Nasonex 50 microgramos suspensión para pulverización nasal es un dispositivo dosimétrico de pulverización mediante bomba manual que contiene una suspensión acuosa de furoato de mometasona monohidrato (equivalente a furoato de mometasona al 0,05 % p/p) en un medio acuoso que contiene glicerina, celulosa microcristalina y carmelosa sódica, citrato sódico, ácido cítrico, cloruro de benzalconio y polisorbato 80.

Los medicamentos Nasonex están registrados en los siguientes Estados miembros de la UE: Austria, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia y Reino Unido, así como en Islandia y Noruega.

Los medicamentos Nasonex no están actualmente registrados en Chipre.

Se han autorizado por procedimientos nacionales en 16 países europeos y por el procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) en 13 Estados miembros, siendo el Reino Unido el Estado miembro de referencia (EMR).

Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros con respecto a la autorización de Nasonex y denominaciones asociadas, la Comisión Europea (CE) notificó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) un procedimiento oficial de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, con el fin de solucionar las diferencias en los resúmenes de las características del producto autorizados para los productos arriba mencionados y armonizar así los distintos resúmenes de las características del producto en la UE.

Ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) ha propuesto que la actual información sobre el producto (IP) del PRM, que está respaldada por los datos de eficacia y seguridad disponibles, constituya la base para la IP armonizada.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la rinitis

- Rinitis alérgica estacional

Para demostrar la eficacia del furoato de mometasona se realizaron 6 estudios en los que participaron 2 544 pacientes con rinitis alérgica estacional, los cuales se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con furoato de mometasona, placebo o un control activo. De los 6 estudios, 4 eran estudios agrupados y los resultados de los diarios de los pacientes mostraron una reducción del 33 % respecto al momento basal en comparación con el 15 % en los pacientes que recibieron placebo en las primeras 2 semanas de tratamiento con furoato de mometasona. Las puntuaciones medias de las evaluaciones realizadas por los médicos de los síntomas nasales totales mostraron reducciones mayores con furoato de mometasona en todas las visitas (del 36 % al 62 %) en comparación con placebo (22 % a 48 %).

- Rinitis perenne

La indicación para la rinitis perenne, basada en los 9 estudios del programa original de rinitis perenne, se aprobó en los países por PRM en 1997 y en los otros Estados concernidos, entre 1997 y 1998. Posteriormente se realizó el estudio Q97-921 específico para pacientes con rinitis perenne

no alérgica (RPNA) en el que se obtuvo una respuesta positiva, lo cual hizo que se concediera la indicación para la RPNA en mayo de 2000 en Suecia.

Estos estudios respaldan la indicación propuesta para el tratamiento sintomático de la rinitis (alérgica estacional o perenne) en adultos.

Población pediátrica

El TAC ha presentado información sobre el programa pediátrico y los resultados de los estudios (eficacia y seguridad). La respuesta global en cuanto a la mejoría respecto al momento basal fue similar entre los subgrupos de 3 a 5 años y de 6 a 11 años de edad. Esto, por tanto, respalda la eficacia en el grupo de 3 a 5 años de edad y, desde una perspectiva farmacológica, no se esperan diferencias de eficacia en un niño de 3 años respecto a uno de 6 años. En consecuencia, el CHMP consideró aceptable el uso de furoato de mometasona para el tratamiento de la rinitis perenne en niños mayores de 3 años, tal como propuso el TAC.

Profilaxis de la rinitis alérgica estacional

Se han utilizado como referencia 2 estudios clínicos multicéntricos aleatorizados procedentes del expediente del PRM, en los que se administró furoato de mometasona a pacientes con antecedentes de rinitis alérgica estacional. No se considera que los estudios presentados respalden la profilaxis de la rinitis alérgica estacional, ya que los datos que se ofrecen para esta indicación no son concluyentes en cuanto al momento adecuado de iniciar el tratamiento, debido a que no se comparó el inicio precoz del tratamiento con el inicio en el momento de la aparición de los síntomas. El comienzo de la acción de furoato de mometasona en pacientes con síntomas alérgicos es rápido y, por tanto, el efecto observado tras el tratamiento profiláctico (como se define en los estudios) puede deberse a un efecto del tratamiento como en el caso de la indicación para la rinitis en general. Por tanto, el CHMP no aceptó la indicación para la profilaxis de la rinitis alérgica estacional. En lugar de ello, se añadió texto en la sección 4.2 del RCP para aclarar que el tratamiento podría tener que iniciarse unos pocos días antes de la llegada prevista de la temporada de la alergia, en pacientes con antecedentes de síntomas moderados o intensos de rinitis alérgica estacional.

Poliposis nasal

Como respaldo para la indicación de tratamiento de la poliposis nasal se han analizado 2 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, de grupos paralelos, de 4 meses de duración, sobre la eficacia y seguridad del tratamiento, y 1 estudio de seguimiento, observacional, sin tratamiento, en los cuales se compararon dos dosis de furoato de mometasona con placebo (200 µg una vez al día y dos veces al día) en un total de 664 pacientes, de los cuales 441 recibieron tratamiento con furoato de mometasona. El CHMP aceptó la indicación para el tratamiento de la poliposis nasal.

El TAC ha decidido no incluir en el RCP armonizado propuesto la indicación para la prevención de la recidiva de la poliposis nasal tras la cirugía sinusal endoscópica funcional (FESS), que solo está aprobada en Suecia.

Tratamiento de la sinusitis aguda

Dos estudios de investigación sobre la sinusitis, así como también los resultados y análisis de otro estudio adicional (A2-3852) realizados para evaluar la relevancia clínica del tamaño del efecto del tratamiento observado, mostraron que no se ha podido confirmar la relevancia clínica de los datos generados en esos estudios con respecto a la indicación propuesta. Por tanto, el CHMP no aceptó la indicación para el tratamiento de la sinusitis aguda.

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Basándose en los 19 estudios en fase II y III finalizados con furoato de mometasona en adolescentes y adultos, se eligió una dosis total de 200 µg una vez al día como la posología clínica estándar en adolescentes/adultos, permitiéndose el ajuste posológico hasta una dosis diaria total máxima de 400 µg.

La dosis inicial para la rinitis y la poliposis nasal es de 100 µg una vez al día en cada fosa nasal (dosis diaria total de 200 µg). En caso de no conseguir una respuesta adecuada, se ha propuesto, en la mayoría de los Estados miembros, incrementar la dosis hasta 100 µg dos veces al día en cada fosa nasal (dosis diaria total de 400 µg).

En pacientes con antecedentes de rinitis alérgica estacional con síntomas moderados a intensos, se ha recomendado que el tratamiento con furoato de mometasona pueda iniciarse unos días antes del inicio previsto de la temporada del polen.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Nasonex suspensión para pulverización nasal en:

- niños menores de 3 años de edad con rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne
- niños y adolescentes menores de 18 años de edad con poliposis nasal.

El texto de la sección 4.2 se ha revisado y adecuado a los requisitos del QRD.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

Se ha propuesto la hipersensibilidad conocida al principio activo, furoato de mometasona, o a cualquiera de los excipientes, según las directrices actuales para el RCP.

El furoato de mometasona está contraindicado cuando existe una infección localizada no tratada, como el herpes simple, que afecte a la mucosa nasal, así como en pacientes con traumatismo o cirugía nasal reciente hasta que se haya producido la cicatrización, dado el efecto inhibidor de los corticosteroides sobre la cicatrización de las heridas.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

El contenido de esta sección no ha sufrido cambios respecto a lo que está aprobado en la mayor parte de los países, aunque la redacción se ha modificado en algunos casos con fines de armonización.

Se mencionan los efectos inmunodepresores de los corticosteroides y el riesgo de exposición de los pacientes a determinadas infecciones (p. ej., varicela, sarampión), así como la importancia de consultar con el médico si se produjera dicha exposición.

No se recomienda el uso de furoato de mometasona en caso de perforación del tabique nasal (la información sobre los casos notificados de perforación del tabique nasal se indica en la sección 4.8). La mayor incidencia de epistaxis observada en los estudios clínicos se indica también en esta sección, así como en la sección 4.8. Además, en esta sección se advierte de la presencia de cloruro de benzalconio como excipiente, una sustancia que puede provocar irritación nasal.

También se mencionan en la sección los efectos sistémicos de los corticosteroides, así como los informes de aumento de la presión intraocular tras el uso de corticosteroides intranasales. Se destaca igualmente la necesidad del uso concomitante de un tratamiento adicional adecuado para aliviar los síntomas no nasales, en especial, los oculares.

Por último, se recomienda vigilar con regularidad el efecto sobre el crecimiento en la población pediátrica en caso de tratamiento prolongado con corticosteroides nasales.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se hace referencia a un estudio clínico de interacción con loratadina, en el cual no se observaron interacciones.

Se incluye una referencia cruzada a la sección 4.4 en cuanto al uso con corticosteroides sistémicos.

Sección 4.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia

El CHMP consideró aceptable el texto propuesto por el TAC en las subsecciones «Embarazo» y «Lactancia».

La sección «Fertilidad» se modificó para incluir solo las conclusiones relevantes de los estudios de toxicidad no clínicos, según las directrices actuales para el RCP.

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El CHMP consideró aceptable la alegación de que no hay efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

La sección 4.8 se ha reestructurado conforme a las sugerencias del CHMP para aumentar la legibilidad y adecuarse a la plantilla de QRD y a las directrices para el RCP. Las reacciones adversas se han presentado de forma independiente de la indicación y todos los datos (agrupados) se recogen en una única tabla.

Sección 4.9 – Sobredosis

Se indica que, en caso de sobredosis, es improbable que se precise más tratamiento que la observación, dado que la biodisponibilidad sistémica del furoato de mometasona es < 1 %. Sin embargo, la inhalación o la administración oral de dosis excesivas de corticosteroides puede suprimir la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

Esta sección del RCP propuesto contiene información sobre los mecanismos de acción del furoato de mometasona y sus efectos farmacodinámicos en pacientes con rinitis alérgica estacional.

La EMA ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Nasonex suspensión para pulverización nasal y denominaciones asociadas en todos los subgrupos de pacientes pediátricos para la rinitis alérgica estacional y perenne (ver sección 4.2 para más información sobre el uso pediátrico).

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

La información propuesta por el TAC en esta sección del RCP se incluyó en los apartados de absorción, distribución, biotransformación y eliminación y el CHMP la consideró aceptable, con las modificaciones recomendadas.

Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad

En esta sección se describen los efectos glucocorticoides del furoato de mometasona observados en estudios con animales.

El furoato de mometasona carece de actividad androgénica, antiandrogénica, estrogénica o antiestrogénica. No se han observado efectos toxicológicos peculiares para furoato de mometasona.

Prospecto

Cuando los cambios en el RCP son importantes para el usuario, se han reflejado también en el prospecto y cuentan con el visto bueno del CHMP.

El PRAC consideró aceptables los resultados de la comprobación de la legibilidad para el público, en la modificación UK/H/0196/001/II/032 presentados como una obligación para la renovación (en el PRM) y aprobada en enero de 2009.

Nasonex es una preparación nasal de uso tópico y contiene cloruro de benزالconio. Como la cantidad de cloruro de benزالconio (0,02 mg por pulverización) está por encima del umbral de 10 microgramos/dosis administrada, en el prospecto se incluye una advertencia de que Nasonex contiene cloruro de benزالconio, que puede provocar irritación nasal, de acuerdo con las directrices sobre excipientes para la etiqueta y el prospecto (2003).

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha estudiado las divergencias encontradas para Nasonex y denominaciones asociadas respecto a las indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, así como en las restantes secciones del RCP;
- el Comité ha revisado la información presentada por el TAC, procedente de estudios clínicos y no clínicos y la experiencia posterior a la comercialización para Nasonex y denominaciones asociadas, comunicada por el propio TAC, para justificar la armonización propuesta de la información sobre el producto;
- el Comité está de acuerdo en la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, propuesta y debatida por el titular de la autorización de comercialización;

el CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto para Nasonex y denominaciones asociadas (ver anexo I).