

Lisa II

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Nasonex ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Nasonexi toimeaine mometasoonfuroaatmonohüdraat on põletikuvastase toimega sünteetiline, 17-heterotsükliline kortikosteroid. Nasonexi 50 mcg ninasprei on mõõdetud annusega käsipump-pihusti, mis sisaldab mometasoonfuroaatmonohüdraadi vesisuspensiooni, mis vastab 0,05 massi-% mometasoonfuroaadile; vesikeskkond sisaldab glütseriini, mikrokristalset tselluloosi ja naatriumkarboksümetüülselluloosi, naatriumtsitraati, sidrunhapet, bensalkooniumkloriidi ja polüsorbaat 80-t.

Nasonexi ravimid on registreeritud järgmistes ELi liikmesriikides: Austrias, Belgias, Bulgaarias, Eestis, Hispaanias, Iirimaa, Itaalias, Kreekas, Luksemburgis, Lätis, Leedus, Madalmaades, Maltal, Poolas, Portugalis, Prantsusmaal, Rootsis, Rumeenias, Saksamaal, Slovakkias, Sloveenias, Soomes, Taanis, Tšehhi Vabariigis, Ungaris ja Ühendkuningriigis ning ka Islandil ja Norras.

Nasonexi ravimid ei ole hetkel registreeritud Küprosel.

Ravimile anti müügiluba riikliku menetlusega 16 Euroopa riigis ja vastastikuse tunnustamise menetlusega 13 liikmesriigis; menetluse viiteliikmesriik oli Ühendkuningriik.

Et liikmesriigid olid Nasonexi ja sarnaste nimetuste müügiloo kohta vastu võtnud erinevaid otsuseid, tegi Euroopa Komisjon Euroopa Raviametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase ametliku esildise eesmärgiga tuvastada lahknevused liikmesriikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja ühtlustada need kogu Euroopa Liidus.

Ravimi omaduste kokkuvõte

Müügiloo hoidja esitatud ühtlustatud tekst põhineb vastastikuse tunnustamise menetlusega vastuvõetud ravimiteabel, mida toetavad kättesaadavad ohutus- ja efektiivsusandmed.

Lõik 4.1 – Näidustused

Riniidi sümptomite ravi

- Seseõõne allergiline riniit

Mometasoonfuroaadi efektiivsuse tõendamiseks viidi 2544 sesoonse allergilise riniidiga patsiendil läbi kuus uuringut, milles patsiente raviti randomiseeritult mometasoonfuroaadi, platseebo või võrdlusravimiga. Kuuest uuringust neli olid ühendatud ja patsiendipäevikutesse kantud tulemused näitasid mometasoonfuroaadiga ravitud patsientidel kahe esimese ravinädalaga 33% vähenemist algväärtusest võrreldes 15% vähenemisega platseebot saanud patsientidel. Kõigi ninaga seotud sümptomite arstihinnangute keskmine tulemus näitas kõigi visiitide lõikes mometasoonfuroaadi kasutamisel suuremat vähenemist (36%–62%) võrreldes platseeboga (22%–48%).

- Püsiv riniit

Esialgse püsiva riniidi programmi raames läbiviidud üheksale uuringule tuginedes kiideti püsiva riniidi näidustus vastastikuse tunnustamise menetluse riikides heaks 1997. aastal ja teistes asjaomastes liikmesriikides 1997.–1998. aastal. Seejärel korraldati konkreetset püsiva mitteallergilise riniidiga isikutele uuring Q97-921, mis näitas positiivset tulemust ja mille alusel kiideti Rootsis 2000. aastal heaks püsiva mitteallergilise riniidi näidustus.

Need uuringud toetavad (sesoonse allergilise ja püsiva) riniidi sümptomaatilise ravi kavandatud näidustust täiskasvanutel.

Lapsed

Müügiloo hoidja esitas teabe pediaatrilise ravi programmi ja uuringutulemuste kohta (efektiivsus ja ohutus). Üldine ravivastus paranemisena algväärtusest osutus 3–5-aastaste ja 6–11-aastaste

alarühmas sarnaseks. Seega on tõendeid efektiivsuse kohta 3–5-aastaste vanuserühmas ning farmakoloogilisest vaatepunktist ei eeldata efektiivsuse erinevust 3-aastastel ja 6-aastastel patsientidel. Seetõttu pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks mometasoonfuroaadi kasutamist püsiva riniidi korral üle 3-aastastel lastel, nagu müügiloa hoidja välja pakkus.

Sesoonse allergilise riniidi profülaktika

Viidatakse kahele vastastikuse tunnustamise menetluse toimikust pärit randomiseeritud mitmekeskuselisele kliinilisele uuringule, milles mometasoonfuroaati manustati patsientidele, kellel oli esinenud hooajalist allergilist riniiti. Esitatud uuringuid ei peeta sesoonse allergilise riniidi profülaktikat toetavaks, sest selle näidustuse kinnitamiseks esitatud andmed ei ole veenvad ravi alustamise ajapunkti seisukohalt, kuivõrd ravi varast alustamist ei võrreldud ravi alustamisega sümptomite ilmnemise ajal. Mometasoonfuroaadi toime ilmneb allergiasümptomitega patsientidel kiiresti ja seega võib pärast profülaktilist ravi täheldatud toime (nagu uuringus määratletud) olla seotud riniidi üldises näidustuses hõlmatud ravitoimega. Seetõttu ei kiitnud inimravimite komitee sesoonse allergilise riniidi profülaktika näidustust heaks. Selle asemel lisati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 tekst, milles selgitati, et mõõdukate kuni tõsiste sesoonse allergilise riniidi sümptomitega patsientidel võib olla vaja alustada ravi mõni päev enne allergiahooaja arvatavat algust.

Ninapolüübid

Arutati ninapolüüpide ravi näidustuse toetuseks korraldatud kahte 4-kuulist randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedat, paralleelrühmaga mitmekeskuselist efektiivsuse ja ohutuse raviuuringut ning ravita vaatlevat järeluuringut, milles uuriti kokku 664 isikul, kellest 441 raviti mometasoonfuroaadiga, mometasoonfuroaadi kahte annust võrreldes platseeboga (200 µg üks ja kaks korda ööpäevas). Inimravimite komitee kiitis heaks ninapolüüpide ravi näidustuse.

Müügiloa hoidja otsustas jätta lisamata funktsionaalse endoskoopilise siinuskirurgia järgse ninapolüüpide taastekke ennetuse näidustuse.

Ägeda sinusiidi ravi

Ravi efektiivsusmäära kliinilise olulisuse hindamiseks läbiviidud kaks sinusiidiuuringut ning lisauuringu (A2-3852) tulemused ja analüüs näitasid, et nendes uuringutes seoses kavandatud näidustusega kogutud andmete kliiniline olulisus ei ole tõendatud. Seetõttu ei kiitnud inimravimite komitee heaks ägeda sinusiidi ravi näidustust.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Tuginedes noorukite ja täiskasvanute 19-le II ja III faasi uuringule, milles kasutati mometasoonfuroaati, valiti noorukite/täiskasvanute standardannuseks koguannus 200 µg üks kord ööpäevas, mis võimaldab annust tiitrida kuni suurima ööpäevase koguannuseni 400 µg.

Riniidi ja ninapolüüpide korral on algannus 100 µg üks kord ööpäevas kummassegi ninasõõrmesse (ööpäevane koguannus 200 µg). Ebapiisava ravivastuse korral on pakutud välja annuse suurendamine 100 µg-ni kaks korda ööpäevas mõlemasse ninasõõrmesse (ööpäevane koguannus 400 µg) nagu enamikus liikmesriikides.

Sesoonse allergilise riniidi mõõdukate kuni tõsiste sümptomitega patsientidel on soovitatav alustada ravi mometasoonfuroaadiga mõni päev enne arvatavat õietolmuhooja algust.

Lapsed

Nasonexi ninasprei ohutus ja efektiivsus ei ole tõendatud

- alla 3-aastastel lastel sesoonse allergilise riniidi ja püsiva allergilise riniidi korral;
- alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ninapolüüpide korral.

Lõigu 4.2 tekst vaadati läbi ja kooskõlastati dokumentide kvaliteedi läbivaatamise nõuetega.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus toimeaine mometasoonfuroaadi või ravimi mis tahes abiaine suhtes on välja pakutud ravimi omaduste kokkuvõtte kehtiva suunise alusel.

Mometasoonfuroaat on vastunäidustatud nina limaskestast hõlmava ravimata lokaliseerunud infektsiooni, nagu *herpes simplex* korral ja ka patsientidel, kel on olnud hiljuti ninaoperatsioon või trauma, kuni tervenemiseni kortikosteroidide haavaparanemist inhibeeriva toime tõttu.

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Selle lõigu sisu ei ole võrreldes enamikus riikides heakskiidetuga muudetud, kuigi sõnastust on mõnel juhul ühtlustamise eesmärgil parandatud.

Lisatakse märkus, et selgitada kortikosteroidide immunosupressiivset toimet ja patsientide riski kokkupuutel teatud infektsioonidega (nt tuulerõuged, leetrid) ja rõhutada, kui tähtis on pöörduda sellise kokkupuute korral arsti poole.

Mometasoonfuroaati ei soovitata kasutada ninavaheseina perforatsiooni korral (teave nina perforatsiooni teatatud juhtumite kohta on lõigus 4.8). Käesolevas lõigus ja lõigus 4.8 nimetatakse ka kliinilistes uuringutes täheldatud epitaksise suurenenud esinemissagedust. Lisaks antakse käesolevas lõigus hoiatus abiaine bensalkooniumkloriidi kohta, mis võib põhjustada nina ärritust.

Mainitud on ka kortikosteroidide süsteemset toimet, sealhulgas teateid silmasisese rõhu suurenemise kohta pärast ninasiseste kortikosteroidide kasutamist. Samuti rõhutatakse vajadust kasutada lisaks muude kui ninaga seotud sümptomite, eeskätt silmadega seotud sümptomite leevendamiseks asjakohast lisaravi.

Nina kaudu manustatavate kortikosteroidide pikaajalisel kasutamisel on samuti soovitatav regulaarselt jälgida laste kasvule avalduvat mõju.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Viidatakse loratadiiniga läbiviidud kliinilise koostoime uuringule, milles koostoimet ei täheldatud.

Lõiku 4.4 lisatakse ristviide koos süsteemsete kortikosteroididega kasutamise kohta.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks müügiloa hoidja alalõikude „Rasedus” ja „Imetamine” kavandatud sõnastust.

Fertiilsust käsitlevat lõiku muudeti eesmärgiga hõlmata ainult mittekliinilistes toksilisusuuringutes tehtud asjakohased järeldused kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte kehtiva suunisega.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Inimravimite komitee leidis, et märkus teadaoleva toime puudumise kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele on vastuvõetav.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Lõigu 4.8 ülesehitust muudeti vastavalt inimravimite komitee soovitusel, et parandada loetavust ja tagada kooskõla dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi ja ravimi omaduste kokkuvõtte suunisega. Kõrvalnähtud olid esitatud sõltumatult näidustusest ning kõik andmed olid koondatud ühte tabelisse.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Märgitakse, et üleannustamise korral ei vajata lisaks jälgimisele tõenäoliselt muud ravi, sest mometasoonfuroaadi süsteemne bioaadavus on <1%. Siiski võib liiga suure annuse kortikosteroidide sissehingamine või suukaudne manustamine põhjustada hüpotaalamo-hüpofüsaar-adrenokortikaaltelje funktsiooni supressiooni.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

See ravimi omaduse kokkuvõtte kavandatud lõik sisaldab teavet mometasoonfuroaadi toimemehhanismi ja selle farmakodünaamilise toime kohta sesoonse allergilise riniidiga patsientidel.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Nasonexi ninasprei ja sarnaste nimetustega läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikides alarühmades sesoonse ja püsiva allergilise riniidi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Müügiloa hoidja ravimi omaduste kokkuvõtte selles lõigus väljapakutud teave on esitatud imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni ja eritumise lõikudes ning inimravimite komitee pidas neid koos soovitatud muudatustega vastuvõetavaks.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Selles lõigus kirjeldatakse mometasoonfuroaadi loomkatsetes täheldatud glükokortikoididega seotud toimet.

Mometasoonfuroaadil puudub androgeenne, antiandrogeenne, östrogeenne või antiöstrogeenne toime. Mometasoonfuroaadiga kokkupuutele ainuomast toksikoloogilist toimet ei ole tõendatud.

Pakendi infoleht

Kasutajale olulised ravimi omaduste kokkuvõtte muudatused kajastuvad ka pakendi infolehel ja inimravimite komitee peab neid vastuvõetavaks.

Muudetud kasutamiskatses UK/H/0196/001/II/032, mis esitati vastastikuse tunnustamise menetluse raames pikendamise kohustusena ja kiideti heaks 2009. aasta jaanuaris, saadud tulemusi pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks.

Nasonex on paikseks kasutamiseks ette nähtud ninasisene ravimpreparaat, mis sisaldab bensalkooniumkloriidi. Et bensalkooniumkloriidi kogus 0,02 mg annuse kohta on suurem kui lävend 10 mikrogrammi manustatud annuse kohta, lisatakse pakendi infolehele kooskõlas abiainete etiketil ja pakendi infolehel märkimise suunisega (2003) märkus, et Nasonex sisaldab bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada ninaärritust.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee vaatas läbi Nasonexi ja sarnaste nimetuste näidustuste, annustamise ja manustamisviisi lõikudes ning ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikudes tuvastatud erinevused;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud andmed, mis pärinesid müügiloa hoidja esitatud olemasolevatest kliinilistest ja mittekliinilistest uuringutest ning Nasonexi ja

sarnaste nimetustega turustamisjärgselt saadud kogemustest, millega põhjendatakse ravimiteabe ühtlustamise ettepanekut;

- komitee nõustus müügiloa hoidja ettepaneku ja põhjendustega ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht,

soovib inimravimite komitee muuta Nasonexi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.