

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Nasonex et noms associés (voir Annexe I)

Le principe actif de Nasonex, le furoate de mométasone monohydraté est un corticostéroïde de synthèse hétérocyclique à 17 atomes ayant une activité anti-inflammatoire. Nasonex Nasal Spray 50 µg est une unité de pulvérisation à pompe doseuse manuelle contenant une suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté équivalent à 0,05 % en poids de furoate de mométasone; dans un milieu aqueux contenant de la glycérine, de la cellulose microcristalline et de la carboxyméthylcellulose de sodium, du citrate de sodium, de l'acide citrique, du chlorure de benzalkonium et du polysorbate 80.

Les médicaments Nasonex sont enregistrés dans les États membres de l'UE suivants: l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie, la Lettonie, le Luxembourg, Malte, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie et la Suède et aussi l'Islande et la Norvège.

Actuellement, les médicaments Nasonex ne sont pas enregistrés à Chypre.

Ils ont été autorisés dans le cadre de procédures nationales dans 16 pays européens et de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) dans 13 États membres, le Royaume-Uni étant l'État membre de référence (EMR).

En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation de Nasonex et noms associés, la Commission européenne (CE) a notifié à l'Agence européenne des médicaments une saisine officielle formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les RCP autorisés pour les produits susmentionnés et ainsi de les harmoniser dans l'ensemble de l'UE.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le TAMM a proposé les informations sur le produit actuelles de la PRM qui sont étayées par les données de sécurité et d'efficacité disponible, comme base des informations sur le produit harmonisées.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes de la rhinite

- Rhinite allergique saisonnière

Six études ont été réalisées pour démontrer l'efficacité du furoate de mométasone chez 2 544 patients atteints de rhinite allergique saisonnière, randomisés pour recevoir le traitement par le furoate de mométasone, un placebo ou un traitement de référence. Parmi les 6 études, 4 ont été regroupées, et les résultats des journaux des patients ont montré une réduction des symptômes par rapport à l'état initial de 33 % comparée à 15 % chez les patients sous placebo dans les premières semaines de traitement par le furoate de mométasone. Les scores moyens des évaluations physiques de l'ensemble des symptômes nasaux ont montré des réductions plus importantes avec le furoate de mométasone à toutes les visites (de 36 % à 62 %) par comparaison avec le placebo (22 % à 48 %).

- Rhinite perannuelle

Sur la base des 9 études du programme initial sur la rhinite perannuelle, l'indication de traitement de la rhinite perannuelle a été approuvée par les pays ayant participé à la PRM en 1997, et par les autres États membres concernés entre 1997 et 1998. Par la suite, une étude Q97-921 menée spécifiquement chez des sujets atteints de rhinite perannuelle non allergique (RPNA) a été

achevée. Celle-ci a indiqué un résultat positif et a conduit à l'octroi de l'indication pour le traitement de la RPNA en mai 2000 en Suède.

Ces études étayaient l'indication proposée pour le traitement symptomatique de la rhinite (allergique saisonnière et perannuelle) chez l'adulte.

Population pédiatrique

Des informations relatives au programme pédiatrique et les résultats des études (efficacité et sécurité) ont été fournis par le TAMM. La réponse globale en termes d'amélioration par rapport à l'état initial s'est avérée être similaire entre le sous-groupe de patients âgés de 3 à 5 ans et le sous-groupe de patients âgés de 6 à 11 ans. L'efficacité dans le groupe d'âge 3-5 ans est démontrée et aucune différence d'efficacité ne devrait être observée entre un enfant de 3 ans et un enfant de 6 ans d'un point de vue pharmacologique. Par conséquent, l'utilisation du furoate de mométasone dans le traitement de la rhinite perannuelle chez les enfants âgés de plus de 3 ans a été jugée acceptable par le CHMP, comme l'a proposé le TAMM.

Prophylaxie de la rhinite allergique saisonnière

Il a été fait référence à deux études cliniques randomisées, multicentriques issues du dossier de la PRM, dans lesquelles du furoate de mométasone a été administré à des patients présentant des antécédents de rhinite allergique saisonnière. Les études soumises ne peuvent être prises en considération pour soutenir la prophylaxie de la rhinite allergique saisonnière, puisque les données soumises pour cette indication ne sont pas probantes quant au moment approprié pour débiter le traitement, en considérant qu'un début précoce de traitement n'a pas été comparé à un début de traitement au moment de l'apparition des symptômes. Le délai d'action du furoate de mométasone chez les patients atteints de symptômes allergiques est rapide, et l'effet observé après traitement prophylactique (tel que défini dans les études) pourrait donc être lié au traitement comme le mentionne l'indication générale de rhinite. Par conséquent, l'indication pour la prophylaxie de la rhinite allergique saisonnière n'a pas été acceptée par le CHMP. Par contre, du texte a été introduit dans la rubrique 4.2 du RCP pour préciser que le traitement peut nécessiter d'être instauré quelques jours avant le début prévu de la saison des allergies chez les patients présentant des antécédents de symptômes modérés à graves de rhinite allergique saisonnière.

Polypose nasale

Deux essais d'efficacité et de sécurité avec traitement sur 4 mois, randomisés, contrôlés contre placebo, en double aveugle, multicentriques, en groupes parallèles et une étude observationnelle de suivi sans traitement ont été examinés afin d'étayer l'indication pour le traitement de la polypose nasale. Parmi les 664 sujets étudiés, 441 ont été traités par le furoate de mométasone (deux doses de 200 µg une fois par jour et 2 fois par jour) et les autres ont reçu un placebo. L'indication pour le traitement de la polypose nasale a été acceptée par le CHMP.

Le TAMM a choisi de ne pas inclure l'indication pour la prévention de la réapparition de polypes nasaux après une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus (CEFS) dans le RCP harmonisé proposé, qui n'est approuvée qu'en Suède.

Traitement de la sinusite aiguë

Deux études portant sur la sinusite ainsi que les résultats et l'analyse d'une étude supplémentaire (A2-3852) réalisée pour évaluer la pertinence clinique de l'ampleur de l'effet observé du traitement ont montré que la pertinence clinique des données produites dans ces études en ce qui concerne l'indication proposée n'a pas été établie. Par conséquent, l'indication pour le traitement de la sinusite aiguë n'a pas été acceptée par le CHMP.

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

Sur la base de 19 études de phases II et III réalisées avec le furoate de mométasone chez des adolescents et des adultes, une dose totale de 200 µg une fois par jour a été choisie comme posologie clinique standard chez l'adolescent/adulte, permettant un ajustement de la dose jusqu'à une dose quotidienne totale maximale de 400 µg.

La dose initiale pour le traitement de la rhinite et des polypes nasaux est de 100 µg une fois par jour dans chaque narine (dose quotidienne totale de 200 µg). En cas de réponse inadéquate, une augmentation de la dose à 100 µg deux fois par jour dans chaque narine (dose quotidienne totale de 400 µg) a été proposée dans la plupart des États membres.

Chez les patients qui ont des antécédents de symptômes modérés à graves de rhinite allergique saisonnière, il est recommandé de débiter le traitement par le furoate de mométasone quelques jours avant le début prévu de la saison des pollens.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nasonex Nasal Spray n'a pas été établie:

- chez les enfants âgés de moins de 3 ans dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et de la rhinite allergique perannuelle,
- chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement de la polyposse nasale.

Le texte de la rubrique 4.2 a fait l'objet d'une révision et d'un alignement avec les exigences de contrôle de la qualité des documents (Quality Review of Documents, QRD).

Rubrique 4.3 – Contre-indications

L'hypersensibilité connue au principe actif, le furoate de mométasone, ou à l'un des excipients a été proposée tel que prévu dans l'actuelle ligne directrice relative au résumé des caractéristiques du produit.

Le furoate de mométasone est contre-indiqué en présence d'une infection localisée non traitée telle que l'herpès, touchant la muqueuse nasale, et également chez les patients ayant subi récemment une chirurgie nasale ou un traumatisme nasal, jusqu'à ce que la cicatrisation se soit produite, du fait de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies.

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le contenu de cette rubrique n'a pas subi de modification par rapport à ce qui a été approuvé dans la plupart des pays, même si la formulation a été modifiée dans certains cas par souci d'harmonisation.

Les effets immunosuppresseurs des corticostéroïdes et le risque que présente l'exposition des patients à certaines infections (par exemple, la varicelle et la rougeole), et l'importance d'obtenir un avis médical si une telle exposition se produit ont été mentionnés.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le furoate de mométasone en cas de perforation de la cloison nasale (les informations sur les cas signalés de perforation de la cloison nasale sont mentionnées dans la rubrique 4.8). Une incidence plus élevée d'épistaxie observée dans les études cliniques est également mentionnée dans cette rubrique ainsi que dans la rubrique 4.8. De plus, cette rubrique inclut une mise en garde concernant la présence de l'excipient chlorure de benzalkonium, qui peut causer une irritation nasale.

Une partie sur les effets systémiques des corticostéroïdes incluant en outre des signalements d'augmentation de la pression intraoculaire suite à l'utilisation de corticostéroïdes administrés par voie nasale a également été introduite. La nécessité d'une utilisation concomitante d'une thérapie

supplémentaire appropriée pour soulager davantage les symptômes non nasaux, en particulier les symptômes oculaires, est en outre soulignée.

Il est également recommandé de contrôler régulièrement l'effet sur la croissance dans la population pédiatrique en cas de traitement prolongé par des corticostéroïdes administrés par voie nasale.

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il est fait référence à une étude clinique d'interaction réalisée avec la loratadine dans laquelle aucune interaction n'a été observée.

Une référence croisée à la rubrique 4.4 pour une utilisation avec des corticostéroïdes systémiques est mentionnée.

Rubrique 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement

La formulation proposée par le TAMM dans les sous-rubriques «Grossesse» et «Allaitement» a été jugée acceptable par le CHMP.

La sous-rubrique «Fertilité» a été modifiée pour n'inclure que les conclusions pertinentes issues des études non cliniques de toxicité conformément à l'actuelle ligne directrice relative au résumé des caractéristiques du produit.

Rubrique 4.7 – Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mention qu'il n'existe pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines a été jugée acceptable par le CHMP.

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

La rubrique 4.8 a été restructurée comme suggéré par le CHMP pour une meilleure lisibilité et afin de se conformer au modèle QRD et à la ligne directrice relative au RCP. Les événements indésirables ont été indiqués indépendamment de l'indication en présentant toutes les données (regroupées) dans un unique tableau.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Il est indiqué qu'un surdosage ne nécessite pas en général de mesure particulière autre que la surveillance du patient étant donné que la biodisponibilité systémique du furoate de mométasone est inférieure à 1 %. Cependant, l'administration par inhalation ou par voie orale de doses excessives de corticostéroïdes peut entraîner la suppression de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Cette rubrique du RCP proposé contient des informations sur le mécanisme d'action du furoate de mométasone, et ses effets pharmacodynamiques chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Nasonex Nasal Spray et noms associés dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et de la rhinite allergique perannuelle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Rubrique 5.2 – Propriétés pharmacocinétiques

Les informations proposées par le TAMM dans cette rubrique du RCP ont été insérées dans les sous-rubriques relatives à l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination, et ont été jugées acceptables par le CHMP, avec les modifications recommandées.

Rubrique 5.3 – Données de sécurité préclinique

Les effets de type glucocorticoïde du furoate de mométasone observés dans les études sur des animaux sont décrits dans cette rubrique.

Le furoate de mométasone est dépourvu d'activité androgène, antiandrogène, estrogène ou antiestrogène. Aucun effet toxicologique propre à l'exposition au furoate de mométasone n'a été démontré.

Notice

Les modifications du RCP, lorsqu'elles sont pertinentes pour l'utilisateur, ont également été intégrées dans la notice et acceptées par le CHMP.

Les résultats obtenus pour l'essai auprès des utilisateurs dans la modification UK/H/0196/001/II/032 soumise en tant qu'engagement de renouvellement dans le cadre de la PRM et approuvée en janvier 2009, ont été jugés acceptables par le CHMP.

Nasonex est une préparation nasale à usage topique et contient du chlorure de benzalkonium. La quantité de chlorure de benzalkonium - 0,02 mg par pulvérisation - étant supérieure au seuil de 10 µg/dose délivrée, la mention que Nasonex contient du chlorure de benzalkonium, qui peut causer une irritation nasale est incluse dans la notice, conformément à la ligne directrice concernant les informations relatives aux excipients devant figurer sur l'étiquette et la notice (2003).

Motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a analysé les divergences identifiées pour Nasonex et noms associés concernant les rubriques des indications thérapeutiques, de la posologie et du mode d'administration, ainsi que dans les autres rubriques du RCP;
- le comité a examiné les données soumises par le TAMM provenant des études cliniques et non cliniques existantes et l'expérience post-commercialisation recueillie avec Nasonex et noms associés communiquées par le TAMM, justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposée et discutée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Nasonex et noms associés (voir Annexe I).