

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Nasonex i povezanih naziva (vidjeti Dodatak I.)

Djelatna tvar lijeka Nasonex, mometazon furoat monohidrat, sintetički je 17-heterociklički kortikosteroid s protuupalnim djelovanjem. Nasonex sprej za nos od 50 mcg je sprejna jedinica s ručnom pumpom i izmjerenom dozom koja sadrži vodenu suspenziju mometazon furoat monohidrata ekvivalentnu 0,05% tt mometazon furoatu; u vodenom mediju koji sadrži glicerol, mikrokristalin celulozu i natrijevu karboksimetil celulozu, natrij citrat, citričnu kiselinu, benzalkonij klorid i polisorbat 80.

Lijekovi Nasonex registrirani su u sljedećim državama članicama EU: Austriji, Belgiji, Bugarskoj, Češkoj Republici, Danskoj, Estoniji, Finskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Mađarskoj, Irskoj, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Malti, Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji, Španjolskoj, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini, te na Islandu i u Norveškoj.

Lijekovi Nasonex trenutačno nisu odobreni na Cipru.

Odobren je u skladu s nacionalnim postupkom u 16 europskih država i u skladu s postupkom međusobnog priznavanja (MRP-om) u 13 država članica, pri čemu je Ujedinjena Kraljevina (UK) djelovala kao referentna država članica (RMS).

Uslijed različitih nacionalnih odluka država članica u vezi s odobrenjem lijeka Nasonex i povezanih naziva, Europska komisija (EK) obavijestila je Europsku agenciju za lijekove o službenom postupku upućivanja sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se riješile razlike između odobrenih SmPC-ova za prethodno navedeni proizvod, te se tako uskladili SmPC-ovi diljem EU-a.

Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)

Nositelj odobrenja predložio je aktualne informacije o lijeku za MRP koje su podržane dostupnim podacima o djelotvornosti i sigurnoj primjeni, kao osnovu za usklađene informacije o lijeku.

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Liječenje simptoma rinitisa

- Sezonski alergijski rinitis

Provedeno je šest ispitivanja kako bi se dokazala djelotvornost mometazon furoata u 2544 bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom randomiziranih za liječenje mometazon furoatom, placebo ili aktivnom kontrolom. Od 6 ispitivanja, 4 su bila združena, a rezultati dnevnika bolesnika potvrdili su smanjenje u osnovnoj vrijednosti od 33 % u usporedbi s 15 % u bolesnika liječenih placebo u prva 2 tjedna liječenja mometazon furoatom. Srednji rezultati za ocjene liječnika ukupnih nazalnih simptoma pokazali su veće smanjenje za mometazon furoat u svim posjetima (u rasponu od 36 do 62 %) u usporedbi s placebo (22 % do 48 %).

- Perenijalni rinitis

Na osnovu 9 ispitivanja u izvornom programu perenijalnog rinitisa, indikacija je odobrena za države sudionice MRP-a 1997., te u drugim državama članicama sudionicama u postupku između 1997. i 1998. Posljedično, ispitivanje Q97-921 posebice u subjekata s perenijalnim nealergijskim rinitisom (PNAR) završeno je ukazujući na pozitivan ishod, što je rezultiralo odobravanjem u indikaciji PNAR-a u svibnju 2000. u Švedskoj.

Ta ispitivanja podržavaju predloženu indikaciju za simptomatično liječenje rinitisa (sezonskog alergijskog i perenijalnog) u odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Informacije o pedijatrijskom programu i rezultati ispitivanja (djelotvornosti i sigurne primjene) dostavili su nositelji odobrenja. Utvrđeno je da je cjelokupan odgovor u smislu poboljšanja u odnosu na osnovne vrijednosti sličan između podgrupa trogodišnjaka do petogodišnjaka i šestogodišnjaka do jedanaestogodišnjaka. Stoga, postoji podrška djelotvornosti u starosnoj skupini trogodišnjaka do petogodišnjaka, te se ne očekuju razlike u djelotvornosti u trogodišnjaka u usporedbi sa šestogodišnjacima s farmakološkog stajališta. Stoga je CHMP zaključio da je primjena mometazon furoata u perenijalnom rinitisu u djece starije od 3 godine prihvatljiva kako je predložio nositelj odobrenja.

Profilaksa sezonskog alergijskog rinitisa

Dva randomizirana multicentrična klinička ispitivanja iz dosjea MRP-a navedena su kao reference, u slučajevima kada je mometazon furoat primijenjen u bolesnika s poviješću sezonskog alergijskog rinitisa. Zaključeno je da dostavljena ispitivanja ne podržavaju profilaksu sezonskog alergijskog rinitisa jer dostavljeni podaci za ovu indikaciju nisu konkluzivni u vezi s odgovarajućom vremenskom točkom za početak liječenja, uzimajući u obzir činjenicu da rani početak liječenja nije uspoređen s početkom nastupanja simptoma. Djelovanje mometazon furoata u bolesnika s alergijskim simptomima nastupa brzo pa se stoga uočeno djelovanje nakon profilaktičkog liječenja (kako je definirano u ispitivanjima) može povezati s djelovanjem liječenja koje je pokriveno općom indikacijom za rinitis. Iz tog razloga, CHMP nije prihvatio indikaciju za profilaksu sezonskog alergijskog rinitisa. Umjesto toga, uveden je tekst u dijelu 4.2 SMPC-a kako bi se pojasnilo da se liječenje možda mora pokrenuti nekoliko dana prije očekivanog nastupanja sezone alergije u bolesnika s poviješću umjerenih do ozbiljnih simptoma sezonskog alergijskog rinitisa.

Nosna polipoza

Dva četveromjesečna randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti s paralelnim grupama u više centara i opservacijska, kontrolna ispitivanja bez liječenja raspravljena su u prilog indikaciji za liječenje nosne polipoze, pri čemu su dvije doze mometazon furoata uspoređene s placebo (200 µg QD i BID) ispitane u ukupno 664 subjekata, od kojih je 441 bolesnik liječen mometazon furoatom. CHMP je prihvatio indikaciju za liječenje nazalne polipoze.

Nositelj odobrenja odlučio je da neće uključiti indikaciju za prevenciju relapsa nosnih polipa nakon funkcionalnog endoskopskog kirurškog zahvata na sinusima (FESS) u predloženom usklađenom SmPC-u, koji je odobren samo u Švedskoj.

Liječenje akutnog sinusitisa

Dva ispitivanja, koja su istraživala sinusitis kao i rezultate i analizu dodatnog ispitivanja (A2-3852), provedena kako bi se ocijenila klinička relevantnost uočenog razmjera djelovanja liječenja, potvrdila su da nije utvrđena klinička relevantnost podataka generiranih u ovim ispitivanjima u odnosu na predloženu indikaciju. Stoga CHMP nije prihvatio indikaciju za liječenje akutnog sinusitisa.

Dio 4.2 – Doziranje i metoda primjene

Na temelju 19 ispitivanja faze II. i III. završenih primjenom mometazon furoata u adolescenata i odraslih osoba, odabrana je ukupna doza od 200 µg jednom dnevno kao standardna klinička doza u adolescenata/odraslih osoba, čime se dozvoljava titranje doze do maksimalne dnevne doze od 400 µg.

Početna doza za rinitis i nosne polipe iznosi 100 µg jednom dnevno u svaku nosnicu (što čini ukupnu dnevnu dozu od 200 µg). U slučaju neprimjerenog odgovora u većini država članica

predloženo je povećanje doze na 100 µg dva puta na dan u svaku nosnicu (ukupna dnevna doza od 400 µg).

U bolesnika koji imaju povijest umjerenih do ozbiljnih simptoma sezonskog alergijskog rinitisa, preporuča se da se terapija mometazon furoatom započne nekoliko dana prije očekivanog početka sezone peludne groznice.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Nasonex nosnog spreja nije utvrđena u:

- djece mlađe od 3 godine u slučaju sezonskog alergijskog rinitisa i perenijalnog alergijskog rinitisa
- djece i adolescenata mlađih od 18 godina, u kojih nisu utvrđena nosna polipoza.

Tekst u dijelu 4.2 je pregledan i usklađen sa zahtjevima QRD-a.

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na djelatnu tvar, mometazon furoat, ili na bilo koju pomoćnu tvar predložena je u skladu s aktualnim smjernicama o sažetku opisa svojstava lijeka.

Mometazon furoat je kontraindiciran u prisutnosti neliječene lokalizirane infekcije nosne sluznice poput herpes simpleksa, kao i u bolesnika koji su nedavno bili podvrgnuti kirurškom zahvatu nosa ili traumi koja još nije izliječena zbog inhibitornog djelovanja kortikosteroida na zacjeljivanje rana.

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

Sadržaj ovog dijela nije izmijenjen u odnosu na tekst odobren u većini država iako je u pojedinim slučajevima tekst dopunjen kako bi se postiglo usklađivanje.

Spominje se imunosupresivno djelovanje kortikosteroida i rizik od izlaganja bolesnika određenim infekcijama (primjerice vodnim kozicama, ospicama), kao i važnost dobivanja liječničkog savjeta ako takvo izlaganje nastupi.

Mometazon furoat se ne preporučuje za primjenu u slučaju perforacije septuma nosa (prijavljeni slučajevi informacija u vezi s perforacijom septuma nosa navode se u dijelu 4.8). Veća incidencija epitakse uočena u kliničkim ispitivanjima također se navodi u ovom dijelu kao i u dijelu 4.8. Nadalje, ovaj dio navodi upozorenja u vezi s prisutnosti pomoćne tvari benzalkonijeva klorida, što može prouzročiti nadražnost nosa.

Spomenut je i dio o sistemskom djelovanju kortikosteroida, uključujući izvješća povišenog intraokularnog tlaka nakon primjene intranazalnih kortikosteroida. Naglašena je potreba za istovremenom primjenom primjerene dodatne terapije za dodatno ublažavanje nenosnih simptoma, posebice simptoma očiju.

Također se preporučuje da se djelovanje na rast u pedijatrijske populacije redovito prati u slučaju produljene terapije nazalnim kortikosteroidima.

Dio 4.5 – Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Referirano je kliničko ispitivanje interakcije provedeno s loratadinom, u slučaju kojeg nisu prijavljene uočene interakcije.

Navedena je unakrsna referenca na dio 4.4 za primjenu sa sistemskim kortikosteroidima.

Dio 4.6 – Plodnost, trudnoća i dojenje

CHMP je zaključio da je tekst unutar podnaslova „Trudnoća” i „Dojenje” koji je predložio nositelj odobrenja prihvatljiv.

Dio „Plodnost“ izmijenjen je kako bi obuhvatio samo relevantne zaključke iz nekliničkih ispitivanja toksičnosti u skladu s aktualnim smjernicama o sažetku opisa svojstava.

Dio 4.7 – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

CHMP je zaključio da je izjava o nepostojanju poznatog učinka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima prihvatljiva.

Dio 4.8 - Nuspojave

Dio 4.8 je restrukturiran sukladno preporuci CHMP-a kako bi se povećala čitljivost i usklađenost s predloškom QRD-a i smjernicama o SmPC-u. Nuspojave su navedene neovisno o indikacijama i predstavljaju sve podatke (sažete) u jednom tabličnom formatu.

Dio 4.9 – Predoziranje

Navedeno je kako nije vjerojatno da predoziranje zahtijeva bilo kakvu terapiju osim praćenja budući da je sistemska bioraspoloživost mometazona furoata <1 %. No, inhalacija ili oralna primjena prekomjernih doza kortikosteroida može rezultirati supresijom funkcije HPA osi.

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

Ovaj dio predloženog SmPC-a sadrži informacije o mehanizmu djelovanja mometazon furoata i njegovom farmakodinamičkom djelovanju u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom.

Europska agencija za lijekove isključila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja za nosni sprej Nasonex i povezane nazive u svim podskupinama pedijatrijske populacije u slučaju sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Dio 5.2 – Farmakokinetička svojstva

Informacije koje je predložio nositelj odobrenja u ovom dijelu SmPC-a navedene su u poglavljima o apsorpciji, distribuciji, biotransformaciji i eliminaciji, te ih CHMP smatra prihvatljivima, uz preporučene izmjene.

Dio 5.3 – Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ovom dijelu opisano je djelovanje mometazon furoata povezano s gluokortikoidom uočeno u ispitivanjima provedenima na životinjama.

Mometazon furoat nema androgeno, antiandrogeno, estrogeno ili antiestrogeno djelovanje. Nije demonstrirano toksikološko djelovanje jedinstveno za izlaganje mometazon furoatu.

Uputa o lijeku

Izmjene SmPC-a, ako su relevantne za korisnika, također su sadržane u uputi o lijeku i usuglašene s CHMP-om.

CHMP je prihvatio rezultate dobivene za testiranje korisnika u izmjeni UK/H/0196/001/II/032, koji su dostavljeni kao obveza za obnovu temeljem MRP-a te odobreni u siječnju 2009.

Nasonex je pripravak za nos za topikalnu primjenu i sadrži benzalkonijev klorid. Budući da je količina benzalkonijeva klorida od 0,02 mg po aktuaciji viša od praga od 10 mikrogama/isporučenoj dozi, izjava da Nasonex sadrži benzalkonijev klorid, koji može uzrokovati nadražnost nosa sadržana je u uputi o lijeku, u skladu sa smjernicama o pomoćnim tvarima na naljepnici i uputi o lijeku (2003.).

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- je Odbor razmotrio postupak u skladu sa člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- je Odbor razmotrio utvrđena odstupanja za Nasonex i povezane nazive s obzirom na dijelove o terapijskim indikacijama, doziranju i metodi primjene, kao i ostale dijelove SmPC-a.
- je Odbor pregledao podatke iz postojećih kliničkih i nekliničkih ispitivanja koje je dostavio nositelj odobrenja, kao i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet za lijek Nasonex i povezane nazive koja je prijavio nositelj odobrenja opravdavajući predloženo usklađivanje informacija o lijeku.
- je Odbor suglasan s usklađivanjem sažetka opisa svojstava lijeka, etiketama i uputi o lijeku kako je predložio i raspravio nositelj odobrenja.

CHMP je preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koja su sažetak opisa svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III. za lijek Nasonex i povezane nazive (vidjeti Dodatak I.).