

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit  
érintő módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

### A Nasonex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A Nasonex hatóanyaga, a mometazon-furoát monohidrát egy szintetikus, a 17-es pozícióban heterociklust tartalmazó, gyulladásgátló hatású kortikoszteroid. A Nasonex orrpermet 50 µg egy mért dózissal, 0,05% V/V mometazon-furoáttal egyenértékű mometazon-furoát monohidrát vizes szuszpenzióját tartalmazó kézi pumpás spray; vizes közegben glicerint, mikrokristályos cellulózt és nátrium-karboxi-metil-cellulózt, nátrium-citrátot, citromsavat, benzalkonium-kloridot és poliszorbát 80-at tartalmaz.

A Nasonex készítmények a következő EU tagállamokban vannak törzskönyveztve: Ausztria, Belgium, Bulgária, Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Írország, Olaszország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Málta, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Szlovénia, Spanyolország, Svédország és az Egyesült Királyság, valamint Izland és Norvégia.

A Nasonex készítmények jelenleg nincsenek törzskönyveztve Cipruson.

Az engedélyezés 16 európai országban a nemzeti eljárás szerint, 13 tagállamban pedig a kölcsönös elismerési eljárás szerint történt az Egyesült Királyság mint referencia-tagállam közreműködésével.

A Nasonex és kapcsolódó nevek engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos beterjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a fent említett termék vonatkozásában az engedélyezett alkalmazási előírások közötti eltéréseket, és így harmonizálják az alkalmazási előírásokat az Európai Unió területén.

### **Alkalmazási előírás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a rendelkezésre álló hatékonysági és biztonságossági adatok által alátámasztott, a jelenlegi kölcsönös elismerési eljárás szerinti terméktájékoztatót javasolta a harmonizált terméktájékoztató alapjául.

#### **4.1 – Terápiás javallatok**

##### **A rhinitis tüneteinek kezelése**

- Szezonális allergiás rhinitis

Hat vizsgálatot végeztek a mometazon-furoát hatékonyságának kimutatására 2544 szezonális allergiás rhinitisben szenvedő betegnél, akik random módon kaptak mometazon-furoát-, placebo- vagy aktív kontroll kezelést. A 6 vizsgálatból 4 összevont vizsgálat volt, és a betegnapló eredményei csökkenést mutattak a kiindulási 33%-ról 15%-ra a placebo-kezelt betegeknek a mometazon-furoát kezelés első 2 hetében. Az összes nazális tünet orvosi értékelés során kapott átlagos pontszámai nagyobb mértékű csökkenést mutattak a mometazon-furoát esetében minden vizit alkalmával (36–62%) a placebohoz képest (22–48%).

- Perenniális rhinitis

Az eredeti perenniális rhinitis program 9 vizsgálata alapján a perenniális rhinitisre vonatkozó javallatot elfogadták a kölcsönös elismerési eljárás országaiban 1997-ben, a többi érintett tagállamban pedig 1997 és 1998 között. Később egy Q97-921 vizsgálat, amely kifejezetten az egész éven át tartó nem allergiás rhinitisre vonatkozott, pozitív eredménnyel zárult, aminek következtében az egész éven át tartó nem allergiás rhinitisre vonatkozó javallatot engedélyezték 2000 májusában Svédországban.

Ezek a vizsgálatok alátámasztják a rhinitis (szezonális allergiás és perenniális) felnőtteknél történő tüneti kezelésének tervezett javallatát.

#### *Gyermekek*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztatást nyújtott be a gyermek programról és a vizsgálati eredményekről (hatékonyság és biztonságosság). A kiindulástól számított javulás tekintetében adott általános válasz hasonló volt a 3–5 éves és a 6–11 éves alcsoport esetében. A szer tehát hatékonynak bizonyult a 3–5 évesek korcsoportjában, és farmakológiai szempontból nem várható hatékonyságbeli különbség egy 3 éves gyermeknél egy 6 évessel összehasonlítva. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatára a CHMP elfogadhatónak minősítette a mometazon-furoát alkalmazását perenniális rhinitis kezelésére 3 évesnél idősebb gyermekeknek.

#### *A szezonális allergiás rhinitis profilaxisa*

A kölcsönös elismerési eljárás dokumentációból származó két randomizált multicentrikus klinikai vizsgálatra hivatkoztak, amelyekben mometazon-furoátot adtak olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében szezonális allergiás rhinitis szerepelt. A benyújtott vizsgálatokat nem minősítették a szezonális allergiás rhinitis profilaxisát támogatóknak, mivel az e javallatra előterjesztett adatok nem meggyőzőek a kezelés megkezdésének megfelelő időpontját illetően, figyelembe véve, hogy a kezelés korai megkezdése és a tünetek jelentkezésekor való megkezdése nem került összehasonlításra. Az allergiás tünetekkel rendelkező betegeknek a mometazon-furoát hatása gyorsan kialakul, és így a profilaktikus kezelés után megfigyelt hatás (ahogy a vizsgálatban meghatározták) lehet a rhinitis általános javallata szerinti kezelés hatása. Ezért a CHMP a szezonális allergiás rhinitis profilaxisára vonatkozó javallatot nem fogadta el. Helyette az alkalmazási előírás 4.2 pontjába egy olyan szöveget iktattak, amely tisztázza, hogy a kezelést az allergiás szezon várható kezdete előtt néhány nappal érdemes megkezdni a szezonális allergiás rhinitis mérsékelttől súlyosig terjedő tüneteit mutató betegek esetében.

#### *Nasalis polyposis*

Két 4 hónapig tartó, randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak, párhuzamos csoportokkal végzett, multicentrikus, a kezelés hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó vizsgálat és egy nem terápiás, megfigyeléses, utánpótlásos vizsgálat került megvitatásra a nasalis polyposis kezelésére vonatkozó javallat alátámasztására, amelyek során placeboval összehasonlított két dózis mometazon-furoát (200 µg naponta egyszer és naponta kétszer) vizsgálata történt összesen 664 alanyánál, akik közül 441-et kezeltek mometazon-furoáttal. A CHMP a nasalis polyposis kezelésére vonatkozó javallatot elfogadta.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy döntött, hogy a funkcionális endoszkópos orrmelléküreg műtét (FESS) utáni nasalis polyp relapsus megelőzésére vonatkozóan nem foglal javallatot a tervezett harmonizált alkalmazási leírásba, amely javallatot egyedül Svédországban fogadtak el.

#### *Az akut sinusitis kezelése*

Két, sinusitist és egy további vizsgálat (A2-3852) elemzését és eredményeit kutató vizsgálat, amelyet a kezelés megfigyelt hatáserekségére vonatkozó klinikai relevancia értékelése céljából végeztek, kimutatta, hogy az e tanulmányok által nyert adatok klinikai relevanciája a tervezett javallat tekintetében nem került megállapításra. Ezért a CHMP az akut sinusitis kezelésére vonatkozó javallatot nem fogadta el.

#### **4.2 pont - Adagolás és alkalmazás**

A mometazon-furoát alkalmazásával serdülőknél és felnőtteknél végzett 19 fázis II és fázis III vizsgálat alapján a napi egyszeri 200 µg teljes dózis lett a standard klinikai serdülő/felnőtt adagolás, amelyet maximálisan 400 µg napi teljes dózissal lehet feltitrálni.

A rhinitis és a nasalis polyposis esetén alkalmazandó kezdeti dózis napi egyszeri 100 µg mindkét orrlyukba (200 µg teljes napi dózis). Inadekvát válasz esetén napi kétszeri 100 µg mindkét orrlyukba (400 µg teljes napi dózis) dózisémelés ajánlott, a legtöbb tagállamban alkalmazotthoz hasonlóan.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében mérsékelttől súlyosig terjedő szezonális allergiás rhinitis szerepel, a mometazon-furoát kezelést a pollenszezon várható kezdete előtt néhány nappal ajánlott megkezdeni.

#### *Gyermekek*

A Nasonex orrpermet biztonságossága és hatékonysága nem került megállapításra:

- szezonális allergiás rhinitisben és perenniális allergiás rhinitisben szenvedő 3 éven aluli gyermekek,
- nasalis polyposisban szenvedő 18 éven aluli gyermekek és serdülők esetében.

A 4.2 pont szövegét felülvizsgálták és összhangba hozták a Dokumentumok minőségügyi felülvizsgálatának követelményeivel.

#### **4.3 pont – Ellenjavallatok**

Az alkalmazási előírásokra vonatkozó jelenlegi iránymutatások alapján a következőt javasolták: ismert túlérzékenység a mometazon-furoát hatóanyagra vagy bármely segédanyagra.

A mometazon-furoát ellenjavallt az orrnyálkahártyát érintő kezeletlen lokalizált fertőzés (például herpes simplex) esetén, valamint a közelmúltban orrműtéten vagy -sérülésen átesett betegeknél a teljes gyógyulásig a kortikoszteroidok sebgyógyulást gátló hatása miatt.

#### **4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

E pont tartalma nem változott a legtöbb országban elfogadotthoz képest, azonban a megfogalmazás egyes esetekben módosult a harmonizáció elérése érdekében.

Belefoglalták a kortikoszteroidok immunszuppresszív hatását és a betegeknél bizonyos fertőzések (pl. bárányhimlő, kanyaró) való expozíciója kockázatát, valamint az orvosi tanácsadás fontosságát ilyen expozíció esetén.

Nem javasolt a mometazon-furoát a septum nasale perforációja esetén (a septum nasale perforációjáról szóló jelentett eseteket a 4.8 pont említi). A klinikai vizsgálatok során megfigyelt emelkedett gyakoriságú epistaxis szintén említésre kerül ebben a pontban, valamint a 4.8 pontban is. Továbbá ez a pont figyelmeztet a benzalkonium-klorid segédanyagra, amely nazális irritációt okozhat.

Említésre került egy pont a kortikoszteroidok szisztémás hatásairól, ideértve az intranazális kortikoszteroidok használatát követő szemnyomás-növekedésről szóló beszámolókat is. Szintén hangsúlyozták a megfelelő kiegészítő kezelés egyidejű alkalmazásának szükségességét a nem nazális tünetek enyhítésére, különös tekintettel a szemtünetekre.

A gyermekeknél a növekedésre gyakorolt hatás rendszeres monitorozása szintén ajánlott nazális kortikoszteroidokkal való hosszan tartó kezelés esetén.

#### **4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Hivatkozás történik egy loratadinnal végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatra, amelynek során semmilyen kölsönhatást nem figyeltek meg.

Utalás történik a szisztémás kortikoszteroidokkal való együttes használatról szóló 4.4 pontra.

#### **4.6 pont – Termékenység, terhesség és szoptatás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt „Terhesség” és „Szoptatás” alcímek alatti szövegeztetést a CHMP elfogadhatónak minősítette.

A „Termékenység”-ről szóló pontot módosították, így az a nem klinikai toxicitás-vizsgálatoknak csak a releváns következtetéseit tartalmazza, az alkalmazási előírásokra vonatkozó jelenlegi iránymutatásoknak megfelelően.

#### **4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A CHMP elfogadhatónak minősítette azt az állítást, amely szerint a készítménynek nincsenek ismert hatásai a gépjárművezetésre és a gépek kezelésére vonatkozóan.

#### **4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A CHMP javaslatára a 4.8 pontot átdolgozták az olvashatóság javítása, valamint a QRD sablonnal és az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatásokkal való összhang érdekében. A nemkívánatos eseményeket a javallattól függetlenül szerepeltették, és minden adat (összesítve) egyszerű táblázatos formában került bemutatásra.

#### **4.9 pont – Túladagolás**

A túladagolás valószínűleg nem igényel a megfigyelésen kívül egyéb kezelést, mivel a mometazon-furoát szisztémás biológiai hasznosulása <1%. Ugyanakkor a kortikoszteroidok túlzott mennyiségű belégzése vagy orális bevétele a HPA-tengely működésének csökkenéséhez vezethet.

#### **5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok**

A javasolt alkalmazási leírás ezen pontja a mometazon-furoát működési mechanizmusáról, valamint a szezonális allergiás rhinitisben szenvedőkre gyakorolt farmakodinámiás hatásairól szolgáltató információt.

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekintett a Nasonex orrpermet és kapcsolódó nevek vonatkozásában a szezonális és perenniális rhinitisben szenvedő gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjára kapott vizsgálati eredmények benyújtására vonatkozó kötelezettségtől (lásd a 4.2 pontban a gyermekeknél való használattal kapcsolatos információkat).

#### **5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által az alkalmazási leírás e pontjában javasolt információkat az abszorpció, disztribúció, biotranszformáció és elimináció címek alatt sorolták fel, amely információkat a CHMP a javasolt módosításokkal elfogadhatónak minősített.

#### **5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A mometazon-furoát állatkísérletekben megfigyelt, glükokortikoidokkal kapcsolatos hatásai ebben a pontban kerültek leírásra.

A mometazon-furoát mentes mindennemű androgén, antiandrogén, ösztrogén és antiösztrogén hatástól. A mometazon-furoát expozícióra kizárólagosan jellemző toxikológiai hatás nem igazolódott.

#### **Betegtájékoztató**

Az alkalmazási előírásnak a felhasználó számára releváns módosításai a betegtájékoztatóban említésre, és a CHMP részéről elfogadásra kerültek.

A CHMP elfogadta a kölcsönös elismerési eljárás megújításának kötelezettségeként benyújtott, 2009 januárjában elfogadott felhasználói tesztelés UK/H/0196/001/II/032 változata során kapott eredményeket.

A Nasonex egy nazális készítmény, amely helyi alkalmazásra szolgál, és benzalkonium-kloridot tartalmaz. Mivel a benzalkonium-klorid mennyisége - 0,02 mg/kifűjt adag - a 10 µg/leadott adag küszöb felett van, a segédanyagokat illetően a címkén és a betegtájékoztatóban olvashatóakra vonatkozó iránymutatásnak (2003) megfelelően a betegtájékoztatót kiegészítették azzal az állítással, amely szerint a Nasonex benzalkonium-kloridot tartalmaz, amely nazális irritációt okozhat.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Nasonex és kapcsolódó nevek vonatkozásában azonosított eltéréseket a terápiás javallatok, adagolás és alkalmazás, valamint az alkalmazási előírás egyéb pontjai tekintetében.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, létező klinikai és nem klinikai vizsgálatokból és a Nasonex és kapcsolódó nevek forgalomba hozatalát követő tapasztalatokból származó adatokat, amelyekről a forgalomba hozatali engedély jogosultja beszámolt, amelyek igazolják a terméktájékoztató javasolt harmonizációját.
- A bizottság egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt és tárgyalt, harmonizált alkalmazási előírással, címkeszöveggel és betegtájékoztatóval.

A CHMP javasolja a Nasonex és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.