

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Nasonex e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Il principio attivo di Nasonex, mometasone furoato monoidrato, è un corticosteroide 17-eterociclico sintetico con attività antinfiammatoria. Nasonex spray nasale 50 mcg è uno spray a pompa manuale a erogazione dosata, contenente una sospensione acquosa di mometasone furoato monoidrato equivalente a 0,05% p/p di mometasone furoato, in un mezzo acquoso contenente glicerina, cellulosa microcristallina e carbossimetilcellulosa sodica, sodio citrato, acido citrico, benalconio cloruro e polisorbato 80.

I medicinali Nasonex sono registrati nei seguenti Stati membri dell'UE: Austria, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Ungheria e anche in Islanda e Norvegia.

I medicinali Nasonex non sono attualmente registrati a Cipro.

Sono stati autorizzati con procedura nazionale in 16 paesi europei e con procedura di mutuo riconoscimento in 13 Stati membri, con il Regno Unito in qualità di Stato membro di riferimento.

A causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione di Nasonex e denominazioni associate, la Commissione europea ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) autorizzati per il medicinale succitato e armonizzare così gli RCP in tutta l'UE.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto le attuali informazioni sul prodotto della procedura di mutuo riconoscimento, corroborate dai dati di efficacia e di sicurezza disponibili, come base per le informazioni sul prodotto armonizzate.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi della rinite

- Rinite allergica stagionale

Sono stati condotti sei studi per dimostrare l'efficacia di mometasone furoato in 2 544 pazienti con rinite allergica stagionale, randomizzati al trattamento con mometasone furoato, placebo o controllo attivo. Dei 6 studi, 4 sono stati raggruppati e i risultati basati sul diario dei pazienti hanno evidenziato una riduzione dei sintomi rispetto al basale del 33%, rispetto al 15% nei pazienti trattati con placebo, nelle prime 2 settimane di trattamento con mometasone furoato. I punteggi medi per le valutazioni del medico dei sintomi nasali totali hanno evidenziato in tutte le visite riduzioni maggiori per mometasone furoato (comprese tra il 36 e il 62%), rispetto al placebo (dal 22% al 48%).

- Rinite perenne

Sulla base dei 9 studi del programma originario sulla rinite perenne, l'indicazione di rinite perenne era stata approvata per i paesi della procedura di mutuo riconoscimento nel 1997 e dagli altri Stati membri interessati tra il 1997 e il 1998. Successivamente, lo studio Q97-921 riguardante nello specifico i soggetti con rinite perenne non allergica (RPNA) è stato completato, evidenziando un esito positivo, e ha portato all'approvazione dell'indicazione per l'RPNA nel maggio 2000 in Svezia.

Questi studi corroborano l'indicazione proposta per il trattamento sintomatico della rinite (allergica stagionale e perenne) negli adulti.

Popolazione pediatrica

Informazioni sul programma pediatrico e sui risultati degli studi (efficacia e sicurezza) sono state fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La risposta globale in termini di miglioramento rispetto al basale si è dimostrata simile fra i sottogruppi di pazienti di 3-5 anni di età e di 6-11 anni di età. Viene così avvalorata l'efficacia nella fascia d'età 3-5 anni e, dal punto di vista farmacologico, non è da attendersi alcuna differenza in termini di efficacia tra un paziente di 3 anni e uno di 6. Pertanto, l'uso di mometasone furoato nella rinite perenne nei bambini oltre i 3 anni di età è stato ritenuto accettabile dal CHMP, come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Profilassi della rinite allergica stagionale

Sono stati citati due studi clinici multicentrici randomizzati, dal fascicolo della procedura di mutuo riconoscimento, nei quali mometasone furoato è stato somministrato a pazienti con anamnesi positiva per rinite allergica stagionale. Non si ritiene che gli studi presentati corroborino la profilassi della rinite allergica stagionale, poiché i dati forniti per questa indicazione non sono conclusivi riguardo al momento opportuno per l'inizio del trattamento, considerato che un inizio precoce del trattamento non è stato confrontato con un inizio del trattamento all'insorgenza dei sintomi. L'insorgenza dell'azione di mometasone furoato nei pazienti con sintomi allergici è rapida e, pertanto, l'effetto osservato dopo il trattamento profilattico (come definito negli studi) potrebbe essere correlato all'effetto del trattamento contemplato dall'indicazione per la rinite generale. L'indicazione per la profilassi della rinite allergica stagionale non è stata quindi accettata dal CHMP. È stato inserito invece un testo nel paragrafo 4.2 dell'RCP per chiarire che, nei pazienti con anamnesi positiva per sintomi di rinite allergica stagionale da moderati a gravi, potrebbe essere necessario iniziare il trattamento alcuni giorni prima dell'inizio previsto della stagione delle allergie.

Poliposi nasale

Sono state discusse due sperimentazioni cliniche multicentriche randomizzate, controllate verso placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 4 mesi, di valutazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento e uno studio di follow-up osservazionale senza trattamento a sostegno dell'indicazione per il trattamento della poliposi nasale, dove due dosi di mometasone furoato confrontate con placebo (200 µg QD e BID) sono state oggetto di indagine in un totale di 664 soggetti, 441 dei quali trattati con mometasone furoato. L'indicazione per il trattamento della poliposi nasale è stata accettata dal CHMP.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha scelto di non includere l'indicazione per la prevenzione della recidiva di polipi nasali dopo chirurgia funzionale endoscopica sinusale (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*, FESS) nell'RCP armonizzato, approvata solo in Svezia.

Trattamento della sinusite acuta

Due studi sulla sinusite e anche i risultati e l'analisi di un ulteriore studio (A2-3852) condotto per valutare la rilevanza clinica della portata dell'effetto osservato del trattamento hanno dimostrato che la rilevanza clinica dei dati generati in questi studi, con riferimento all'indicazione proposta, non è stata stabilita. Pertanto, l'indicazione per il trattamento della sinusite acuta non è stata accettata dal CHMP.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Sulla base di 19 studi di fase II e III completati con mometasone furoato in adolescenti e adulti, una dose totale di 200 µg una volta al giorno è stata scelta come posologia clinica standard per adolescenti/adulti, con possibilità di titolazione della dose fino a una dose massima giornaliera totale di 400 µg.

La dose iniziale per la rinite e la poliposi nasale è 100 µg una volta al giorno in ogni narice (dose giornaliera totale di 200 µg). In caso di risposta inadeguata, è stato proposto un aumento della dose a 100 µg due volte al giorno in ogni narice (dose giornaliera totale di 400 µg), come nella maggior parte degli Stati membri.

In pazienti con anamnesi positiva per sintomi di rinite allergica stagionale da moderati a gravi, si raccomanda la possibilità di iniziare il trattamento con mometasone furoato alcuni giorni prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nasonex spray nasale non sono state stabilite in:

- bambini di età inferiore a 3 anni nella rinite allergica stagionale e nella rinite allergica perenne
- bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni nella poliposi nasale.

Il testo del paragrafo 4.2 è stato rivisto e allineato con i requisiti del formato QRD.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo, mometasone furoato, o ad uno qualsiasi degli eccipienti è stata proposta in base alle linee guida attuali sul riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Mometasone furoato è controindicato in presenza di infezioni localizzate non trattate, come herpes simplex, che coinvolgono la mucosa nasale e anche in pazienti recentemente sottoposti a un intervento di chirurgia nasale o che abbiano subito un trauma, fino a che non sia avvenuta la cicatrizzazione, a causa dell'effetto inibitore esercitato dai corticosteroidi sulla cicatrizzazione delle ferite.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il contenuto di questo paragrafo non ha subito cambiamenti rispetto a quello approvato nella maggior parte dei paesi, sebbene in alcuni casi le diciture siano state modificate ai fini dell'armonizzazione.

Si citano gli effetti immunosoppressivi dei corticosteroidi e il rischio di esposizione dei pazienti a certe infezioni (ad esempio, varicella, morbillo) e l'importanza di ricorrere al medico se si verifica tale esposizione.

L'uso di mometasone furoato non è raccomandato in caso di perforazione del setto nasale (le informazioni sui casi segnalati di perforazione del setto nasale sono citate nel paragrafo 4.8). Anche la più elevata incidenza di epistassi osservata negli studi clinici è menzionata in questo paragrafo, così come nel paragrafo 4.8. Inoltre, questo paragrafo contiene un'avvertenza riguardo alla presenza dell'eccipiente benzalconio cloruro, che può causare irritazione nasale.

È stato citato inoltre un paragrafo sugli effetti sistemici dei corticosteroidi, comprendente anche segnalazioni di un aumento della pressione intraoculare in seguito all'uso di corticosteroidi per via intranasale. Si sottolinea inoltre la necessità dell'uso concomitante di un'adeguata terapia supplementare per l'ulteriore sollievo dei sintomi non nasali, in particolare i sintomi oculari.

Si raccomanda altresì, in caso di trattamento prolungato con corticosteroidi per via nasale, di monitorare regolarmente l'effetto sulla crescita nella popolazione pediatrica.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si fa riferimento a uno studio clinico d'interazione, condotto con loratadina, nel quale non sono state osservate interazioni.

È presente un rimando al paragrafo 4.4 per l'uso con corticosteroidi sistemici.

Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento

La dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nei sottotitoli "Gravidanza" e "Allattamento" è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

Il paragrafo sulla "Fertilità" è stato modificato per comprendere solo le conclusioni pertinenti, derivate da studi di tossicità preclinici, in conformità alle linee guida attuali sul riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La dichiarazione che non vi sono effetti noti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

Il paragrafo 4.8 è stato riorganizzato, come suggerito dal CHMP, per migliorare la leggibilità e aderire al formato QRD e alle linee guida sull'RCP. Gli eventi avversi sono stati presentati indipendentemente dall'indicazione, con l'esposizione di tutti i dati (raggruppati) in un unico formato tabellare.

Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio

Si afferma che è improbabile che il sovradosaggio richieda una terapia diversa dall'osservazione, poiché la biodisponibilità sistemica di mometasone furoato è < 1%. Tuttavia, l'inalazione o la somministrazione orale di dosi eccessive di corticosteroidi può portare alla soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche

Questo paragrafo dell'RCP proposto contiene informazioni sul meccanismo d'azione di mometasone furoato e sui suoi effetti farmacodinamici in pazienti con rinite allergica stagionale.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nasonex spray nasale e denominazioni associate in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la rinite allergica stagionale e perenne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche

Le informazioni proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questo paragrafo dell'RCP sono riportate nei sottotitoli assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione e sono state ritenute accettabili dal CHMP, con le modifiche raccomandate.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

In questo paragrafo vengono descritti gli effetti di mometasone furoato correlati ai glucocorticoidi, osservati negli studi sugli animali.

Mometasone furoato è privo di attività androgena, antiandrogena, estrogenica o antiestrogenica. Non è stato dimostrato alcun effetto tossicologico esclusivo dell'esposizione a mometasone furoato.

Foglio illustrativo

Le modifiche all'RCP, se pertinenti per l'utilizzatore, sono state riportate anche nel foglio illustrativo e concordate dal CHMP.

I risultati ottenuti per le prove effettuate con gli utilizzatori nella variazione UK/H/0196/001/II/032, presentata come impegno per il rinnovo nella procedura di mutuo riconoscimento e approvata nel gennaio 2009, sono stati considerati accettabili dal CHMP.

Nasonex è un preparato nasale per uso topico e contiene benزالconio cloruro. Poiché la quantità di benزالconio cloruro (0,02 mg per attivazione dello spray) è superiore alla soglia di 10 microgrammi/dose erogata, una dichiarazione che Nasonex contiene benزالconio cloruro, che può causare irritazione nasale, è inserita nel foglio illustrativo, in conformità alle linee guida sugli eccipienti nell'etichettatura e nel foglio illustrativo (2003).

Motivi della variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame le divergenze individuate per Nasonex e denominazioni associate, con riferimento ai paragrafi indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione, nonché ai restanti paragrafi dell'RCP;
- il comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivati dagli studi clinici e preclinici esistenti e dall'esperienza post-immissione in commercio con Nasonex e denominazioni associate, come riportati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, giustificando l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto proposta;
- il comitato ha concordato con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo armonizzati proposti e discussi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Nasonex e denominazioni associate (Vedere Allegato I).