

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nasonex un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Nasonex aktīvā viela ir mometazona furoāta monohidrāts, tas ir sintētisks, 17 heterociklisks kortikosteroīds ar pretiekaisuma iedarbību. *Nasonex* deguna aerosols 50 mikrogrami ir dozētas devas mehānisks izsmidzinātājs, kas satur mometazona furoāta monohidrāta ūdens suspensiju, kas ir vienlīdzīga ar 0,05 % w/w mometazona furoāta; ūdens šķīdumā, kas satur glicerīnu, mikrokristālisko celulozi un nātrija karboksimetilcelulozi, nātrija citrātu, citronskābi, benzalkonija hlorīdu un polisorbātu 80.

Nasonex zāles ir reģistrētas šajās ES dalībvalstīs: Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Maltā, Nīderlandē, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā, Spānijā, Zviedrijā un Apvienotajā Karalistē, kā arī Islandē un Norvēģijā.

Nasonex zāles pašlaik nav reģistrētas Kiprā.

Atbilstoši nacionālajai procedūrai tās reģistrēja 16 Eiropas valstīs un atbilstoši savstarpējās atzīšanas procedūrai tās reģistrēja 13 dalībvalstīs, un Apvienotā Karaliste bija atsaucis dalībvalsts.

Ņemot vērā dažādos dalībvalstu pieņemtus lēmumus par *Nasonex* un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju, Eiropas Komisija (EK) paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai par oficiālu pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā Eiropas Savienībā.

Zāļu apraksts

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir ierosinājis saskaņotā zāļu apraksta pamatā izmantot pašlaik savstarpējās atzīšanas procedūrā pieņemto zāļu aprakstu, kuru pamato pieejamie dati par efektivitāti un drošumu.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Rinīta simptomu ārstēšanai

- Sezonāls alerģisks rinīts

Lai demonstrētu mometazona furoāta iedarbīgumu, tika veikti seši pētījumi 2544 pacientiem ar sezonālu alerģisku rinītu, kuros tika randomizēta ārstēšana ar mometazona furoātu, placebo un aktīvām kontroles zālēm. No 6 pētījumiem 4 bija apkopojošie pētījumi, un ārstēšanā ar mometazona furoātu pirmajās 2 nedēļās pacientu dienasgrāmatu rezultātos bija redzams samazinājums par 33 % no sākotnējā stāvokļa salīdzinājumā ar 15 % pacientu, kuri saņēma placebo. Ārstu veiktajos izvērtējumos visos apmeklējumos vidējos rezultātos kopējiem nazāliem simptomiem novērojami lielāki samazinājumi, lietojot mometazona furoātu (diapazonā no 36 līdz 62 %) salīdzinājumā ar placebo (22 % līdz 48 %).

- Pastāvīgs rinīts

Pamatojoties uz sākotnējās pastāvīgā rinīta programmas 9 pētījumiem, 1997. gadā savstarpējās atzīšanas procedūras valstīs apstiprināja pastāvīga rinīta indikāciju un no 1997. līdz 1998. gadam to apstiprināja citās iesaistītajās dalībvalstīs. Secīgi tika pabeigts pētījums Q97–921, kurā bija iesaistīti tikai pacienti ar pastāvīgu nealerģisku rinītu (PNAR), tajā konstatēja pozitīvu iznākumu un 2000. gada maijā Zviedrijā apstiprināja PNAR indikāciju.

Šie pētījumi atbalsta ierosināto indikāciju pieaugušo pacientu rinīta (sezonāla alerģiska un pastāvīga) simptomātiskai ārstēšanai.

Pediatriskā populācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis informāciju par pediatrisko programmu un pētījuma rezultātiem (efektivitāte un drošums). Kopējā atbilde, izteikta uzlabojumā no sākotnējā stāvokļa, salīdzinot 3 līdz 5 gadu vecuma un 6 līdz 11 gadu vecuma apakšgrupas, bija līdzīga. Tādā veidā ir pierādīta efektivitāte vecuma grupā no 3 līdz 5 gadiem, no farmakoloģiskās perspektīvas nav paredzama atšķirīga efektivitāte 3 gadu vecam pacientam, salīdzinot ar 6 gadus vecu pacientu. Tādēļ atbilstoši reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam CHMP uzskatīja par pieņemamu mometazona furoāta lietošanu bērniem, kuri ir vecāki par 3 gadiem, pastāvīga rinīta gadījumos.

Sezonāla alerģiska rinīta profilakse

No savstarpējās atzīšanas procedūras dosjē norādīta atsauce uz diviem randomizētiem daudzcentru klīniskiem pētījumiem, kuros mometazona furoātu saņēma pacienti ar iepriekšēju sezonālu alerģisku rinītu. Iesniegtie pētījumi neatbalsta sezonāla alerģiska rinīta profilaksi, jo šai indikācijai iesniegtie dati nav pārliecinoši attiecībā uz ārstēšanas sākšanas attiecīgo laika punktu, ņemot vērā, ka agrīna ārstēšanas sākšana netika salīdzināta ar ārstēšanas sākšanu simptomu parādīšanās brīdī. Tā kā mometazona furoāta darbības sākums pacientiem ar alerģiskiem simptomiem ir ātrs, pēc profilaktiskās ārstēšanas (kā definēta šajos pētījumos) novērotā efektivitāte varētu būt saistīta ar ārstēšanas efektivitāti, kas jau aprakstīta vispārējā rinīta indikācijā. Tādēļ CHMP neapstiprināja indikāciju sezonāla alerģiska rinīta profilaksei. Tā vietā zāļu apraksta 4.2. sadaļā tika pievienots teksts, kurā precizēja, ka pacientiem ar iepriekš novērotiem sezonāla alerģiska rinīta vidēji izteiktiem līdz smagiem simptomiem ārstēšanu var būt nepieciešams uzsākt dažas dienas pirms paredzētā alerģijas sezonas sākuma.

Nazālā polipoze

Apspriežot nazālas polipozes ārstēšanas indikāciju, tika izvērtēti divi 4 mēnešu gari, randomizēti, placebo kontrolēti, dubultmaskēti, paralēlu grupu, daudzcentru efektivitātes un drošuma pētījumi, kā arī bez ārstēšanas, pēcterapijas novērojuma pētījums, kuros mometazona furoāta divas devas (200 µg QD un BID) salīdzināja ar placebo, pētījumos kopumā piedalījās 664 pacienti un 441 no tiem tika ārstēti ar mometazona furoātu. Tādēļ CHMP apstiprināja indikāciju nazālas polipozes ārstēšanai.

Piedāvātajā saskaņotajā zāļu aprakstā reģistrācijas apliecības īpašnieks izvēlējās neiekļaut indikāciju nazālās polipozes recidīvam pēc funkcionālas endoskopiskas blakusdobumu operācijas (FESS), šī indikācija ir apstiprināta tikai Zviedrijā.

Akūta sinusīta ārstēšana

Lai izvērtētu novērotā ārstēšanas efektivitātes apjoma klīnisko nozīmi, tika veikti divi sinusīta pētījumi kā arī papildu pētījuma (A2-3852) rezultāti un analīze, tika novērots, ka šajos pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme attiecībā uz piedāvāto indikāciju nav pierādīta. Tādēļ CHMP neapstiprināja indikāciju akūta sinusīta ārstēšanai.

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Pamatojoties uz 19 pabeigtiem II un III fāzes pētījumiem, kuros mometazona furoātu lietoja pusaudžiem un pieaugušajiem, par standarta klīnisko pusaudžu/pieaugušo devu izvēlējās kopējo devu 200 µg vienu reizi dienā, pieļaujot devas palielināšanu līdz maksimālajai dienas kopējai devai 400 µg.

Rinīta un nazālu polipu sākotnējā deva ir 100 µg katrā nāsī vienu reizi dienā (kopējā dienas deva ir 200 µg). Kā ierosināts vairumā dalībvalstu, ja atbildes reakcija nav pietiekama, devu var palielināt līdz 100 µg katrā nāsī divas reizes dienā (kopējā dienas deva ir 400 µg).

Pacienti, kuriem ir bijuši sezonāla alerģiska rinīta vidēji izteikti līdz smagi simptomi, ārstēšanu ar mometazona furoātu ieteicams uzsākt dažas dienas pirms ziedputekšņu sezonas paredzētā sākuma.

Pediatriskā populācija

Nasonex deguna aerosola efektivitāte un drošums nav pierādīti:

- bērniem, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, sezonāla alerģiska rinīta un pastāvīga alerģiska rinīta gadījumos;
- bērniem un pusaudžiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, nazālas polipozes gadījumos.

4.2. apakšpunkta teksts ir pārskatīts un salāgots ar dokumentu kvalitātes pārskatīšanas prasībām.

4.3. apakšpunkts — Kontrindikācijas

Atbilstoši pašreizējām zāļu apraksta vadlīnijām ierosināts pievienot informāciju par zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, mometazona furoātu, vai jebkuru no palīgvielām.

Mometazona furoāta lietošana ir kontrindicēta neārstētas lokālas infekcijas, piemēram, *herpes simplex*, gadījumos, ja skarta deguna gļotāda, kā arī pacientiem, kuriem neseno veikta deguna operācija vai bijusi trauma, līdz brūces sadzīšanai, jo kortikosteroīdi palēnina brūces dzīšanu.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Salīdzinājumā ar vairumā valstīs apstiprināto šī apakšpunkta saturs nav mainīts, bet, lai saskaņotu tekstu, dažos gadījumos ir mainīts formulējums.

Pieminēta kortikosteroīdu imūnsupresijas iedarbība un risks pacienta ekspozīcijai noteiktām infekcijām (piem., vējbakas, masalas) un konsultācijas saņemšanas nozīme šādas ekspozīcijas gadījumā.

Mometazona furoātu nav ieteicams lietot deguna starpsienas perforācijas gadījumos (4.8. apakšpunktā minēta informācija par ziņotajiem deguna starpsienas perforācijas gadījumiem). Šajā apakšpunktā, kā arī 4.8. apakšpunktā minēta klīniskajos pētījumos novērotā deguna asiņošanas biežākā sastopamība. Turklāt šajā apakšpunktā brīdināts par benzalkonijs hlorīda palīgvielu, kas var radīt nazālu kairinājumu.

Apakšpunktā minēta kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība, tostarp, ziņojumi par palielinātu intraokulāro spiedienu pēc intranazālas kortikosteroīdu lietošanas. Vēl atzīmēta nepieciešamība vienlaicīgi lietot atbilstošu papildu terapiju, lai papildus mazinātu simptomus, kas nav saistīti ar degunu, īpaši acu simptomus.

Ilgstoši ārstējot ar kortikosteroīdiem, pediatriskā populācijā ieteicams regulāri noverot ietekmi uz augšanu.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iekļauta atsauce uz klīniskās mijiedarbības pētījumu ar loratadīnu, kurā netika novērota mijiedarbība.

Iekļauta savstarpējā norāde uz 4.4. apakšpunktu par lietošanu ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem.

4.6. apakšpunkts — Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

CHMP uzskatīja par pieņemamu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto formulējumu apakšpozīcijās "Grūtniecība" un "Barošana ar krūti".

Apakšpozīcija "Fertilitāte" tika mainīta, lai saskaņā ar pašreizējām zāļu apraksta vadlīnijām tajā iekļautu tikai neklīniskajos toksiskuma pētījumos iegūtos nozīmīgos secinājumus.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CHMP uzskatīja par pieņemamu apgalvojumu, ka nav zināma ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. apakšpunkts — Nevēlamās blakusparādības

Lai uzlabotu lasāmību un saderību ar QRD veidni un zāļu apraksta vadlīnijām, pēc CHMP ieteikuma 4.8. apakšpunktam tika mainīta struktūra. Nevēlamās blakusparādības tika attēlotas neatkarīgi no indikācijas un visi dati (apkopot) tika attēloti vienā tabulā.

4.9. apakšpunkts — Pārdozēšana

Tika atzīmēts, ka pārdozēšanas gadījumos, visticamākais, vienīgā nepieciešamā terapija ir novērošana, jo mometazona furoāta sistēmiskā biopieejamība ir < 1 %. Tomēr kortikosteroīdu inhalācija vai lietošana iekšķīgi pārmērīgā devā var nomākt HPA (hipotalāma-hipofīzes-virsnieru) ass funkciju.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Šajā ierosinātā zāļu apraksta sadaļā ir informācija par mometazona furoāta darbības mehānismu un farmakodinamisko iedarbību pacientiem ar sezonālu alerģisku rinītu.

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Nasonex deguna aerosola un sinonīmisko nosaukumu zāļu sezonāla un pastāvīga alerģiska rinīta ārstēšanai visās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

Šajā zāļu apraksta apakšpunktā reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātā informācija uzskaitīta zem virsrakstiem uzsūkšanās, izkliede, biotransformācija un eliminācija un, ievērojot ieteicamos labojumus, CHMP to uzskatīja par pieņemamu.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošumu

Šajā sadaļā aprakstīta pētījumos ar dzīvniekiem novērotā mometazona furoāta ar glikokortikoloīdiem saistītā iedarbība.

Mometazona furoātam nepiemīt androgēna, antiandrogēna, estrogēna vai antiestrogēna iedarbība. Netika novērota mometazona furoāta iedarbībai unikāla toksikoloģiska iedarbība.

Lietošanas instrukcija

CHMP piekrita, ka arī lietošanas instrukcijā tiek iekļautas tās zāļu apraksta izmaiņas, kas attiecas uz lietotāju.

Kā savstarpējās atzišanas procedūras atjaunošanas saistības izmaiņām UK/H/0196/001/II/032 tika iesniegti lietotāju pārbaužu rezultāti, tos apstiprināja 2009. gada janvārī, un CHMP tos uzskatīja par pieņemamiem.

Nasonex ir lokāli lietojamas nazālas zāles, un tās satur benzalkonija hlorīdu. Tā kā benzalkonija hlorīda deva, 0,02 mg vienā darbības reizē, ir lielāka par sliekšņa devu 10 mikrogrami/saņemtā

deva saskaņā ar vadlīnijām par aktīvajām vielām marķējumā un lietošanas instrukcijā (2003), lietošanas instrukcijā iekļauts paziņojums, ka *Nasonex* satur benzalkonija hlorīdu, kas var radīt nazālu kairinājumu.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārskatīšanu;
- komiteja izskatīja noteiktās atšķirības *Nasonex* un sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstos attiecībā uz terapeitiskajām indikācijām, devām un lietošanas veidu, kā arī citiem zāļu apraksta apakšpunktiem;
- komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka pašreizējo klīnisko un neklīnisko pētījumu iesniegtos datus un reģistrācijas apliecības īpašnieka ziņoto pēcreģistrācijas pieredzi ar *Nasonex* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kas attaisno ierosināto zāļu informācijas saskaņošanu;
- komiteja piekrita veikt reģistrācijas apliecības saņēmēja ierosināto un apspriesto zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošanu.

CHMP ieteica veikt izmaiņas *Nasonex* un ar to saistīto nosaukumu reģistrācijas apliecības noteikumos, kas aprakstīti III pielikumā, attiecībā uz zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju (skatīt I pielikumu).