

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Nasonex en verwante namen (zie bijlage I)

De werkzame stof van Nasonex, mometasonfuroaatmonohydraat, is een synthetische, 17-heterocyclische corticosteroïde met een ontstekingsremmende werking. Nasonex-neusspray 50 mcg is een handpompverstuiver voor toediening van afgemeten doses neusspray die een waterige suspensie van mometasonfuroaatmonohydraat bevat overeenkomend met 0,05% gewichtsprocent mometasonfuroaat, in een waterig medium dat glycerine, microkristallijne cellulose en natriumcarboxymethylcellulose, natriumcitraat, citroenzuur, benzalkoniumchloride en polysorbaat 80 bevat.

Nasonex wordt in de volgende EU-lidstaten in de handel gebracht: België, Bulgarije, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden, alsook in IJsland en Noorwegen.

Nasonex is momenteel niet geregistreerd in Cyprus.

Het werd in 16 Europese landen goedgekeurd via de nationale procedure en in 13 lidstaten via de procedure van wederzijdse erkenning, met het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat.

Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van Nasonex en verwante namen, kondigde de Europese Commissie bij het Europees Geneesmiddelenbureau een officiële verwijzing overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG aan om de verschillen tussen de goedgekeurde SPC's voor het bovengenoemde product weg te nemen en zo de SPC's in de hele EU te harmoniseren.

Samenvatting van de productkenmerken (SPC)

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft de huidige, via de procedure van wederzijdse erkenning goedgekeurde productinformatie die wordt ondersteund door de beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens, voorgesteld als basis voor de geharmoniseerde productinformatie.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Behandeling van de symptomen van rinitis

- Seizoensgebonden allergische rinitis

Er werden zes onderzoeken uitgevoerd om de werkzaamheid van mometasonfuroaat aan te tonen bij 2 544 patiënten met seizoengebonden allergische rinitis gerandomiseerd naar behandeling met mometasonfuroaat, placebo of een actief controlemiddel. Van de zes onderzoeken werden er vier samengevoegd en het patiëntendagboek wees op een daling van 33% ten opzichte van de baseline tijdens de eerste twee weken van de behandeling met mometasonfuroaat, tegenover 15% bij patiënten die met placebo werden behandeld. De gemiddelde scores voor beoordelingen van de totale nasale symptomen door artsen wezen op grotere dalingen voor mometasonfuroaat tijdens alle bezoeken (variërend van 36% tot 62%) ten opzichte van placebo (22% tot 48%).

- Chronische rinitis

Op basis van de negen onderzoeken in het oorspronkelijke programma voor chronische rinitis werd de indicatie voor chronische rinitis door de landen die de procedure van wederzijdse erkenning hanteerden in 1997 goedgekeurd en door de andere betrokken lidstaten in 1997 en 1998.

Vervolgens werd onderzoek Q97-921, dat specifiek werd uitgevoerd bij proefpersonen met

chronische niet-allergische rinitis (PNAR), afgerond met een positieve uitkomst, waarna in mei 2000 in Zweden een indicatie voor PNAR werd goedgekeurd.

Deze onderzoeken ondersteunen de voorgestelde indicatie voor de symptomatische behandeling van (seizoensgebonden allergische en chronische) rinitis bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

De vergunninghouder heeft informatie ingediend over het pediatrische programma en de onderzoeksresultaten (werkzaamheid en veiligheid). De totale respons in termen van verbetering ten opzichte van de baseline in de subgroep van drie tot vijf jaar bleek vergelijkbaar te zijn met die in de subgroep van zes tot elf jaar. De werkzaamheid in de leeftijdsgroep van drie tot vijf jaar wordt dus ondersteund en er wordt vanuit farmacologisch oogpunt geen verschil verwacht tussen de werkzaamheid bij een kind van drie jaar en die bij een kind van zes jaar. Het gebruik van mometasonfuroaat bij chronische rinitis bij kinderen ouder dan drie jaar zoals voorgesteld door de vergunninghouder werd door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Profylaxe van seizoensgebonden allergische rinitis

Er werd verwezen naar twee gerandomiseerde, multicentrische onderzoeken uit het dossier inzake de procedure van wederzijdse erkenning waarbij mometasonfuroaat werd toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van seizoensgebonden allergische rinitis. De ingediende onderzoeken worden geacht de profylaxe van seizoensgebonden allergische rinitis niet te ondersteunen, aangezien de voor deze indicatie ingediende gegevens met betrekking tot het geschikte tijdstip van aanvang van de behandeling niet overtuigend waren, gelet op het feit dat een vroeg begin van de behandeling niet vergeleken werd met een aanvang van de behandeling op het moment dat de eerste symptomen optreden. Mometasonfuroaat heeft een snel intredende werking bij patiënten met allergische symptomen en het waargenomen effect na profylactische behandeling (zoals dat is beschreven in de onderzoeken) kon dus in verband gebracht worden met een behandel-effect zoals dat in de algemene indicatie voor rinitis is opgenomen. De indicatie voor de profylaxe van seizoensgebonden allergische rinitis werd derhalve niet door het CHMP aanvaard. In plaats hiervan werd er tekst opgenomen in rubriek 4.2 van de SPC om te verduidelijken dat de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van matige tot ernstige symptomen van seizoensgebonden allergische rinitis mogelijk enkele dagen voor het verwachte begin van het allergieseizoen dient te worden ingesteld.

Neuspolypose

Er werden twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicentrische behandelingsproeven met parallelle groepen met een looptijd van vier maanden waarin de werkzaamheid en veiligheid werden onderzocht, en een observationeel vervolgonderzoek waarin niet werd behandeld, besproken ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van neuspolypose, waarbij twee doses mometasonfuroaat ten opzichte van placebo (200 µg eenmaal daags en tweemaal daags) werden onderzocht bij in totaal 664 proefpersonen, van wie er 441 werden behandeld met mometasonfuroaat. De indicatie voor de behandeling van neuspolypose werd door het CHMP aanvaard.

De vergunninghouder heeft ervoor gekozen de indicatie voor de preventie van neuspoliepen na een functionele endoscopische sinusoperatie (FESS), die alleen in Zweden is goedgekeurd, niet in de voorgestelde geharmoniseerde SPC op te nemen.

Behandeling van acute sinusitis

Uit twee onderzoeken waarin sinusitis werd onderzocht alsook uit de resultaten en analyse van een aanvullend onderzoek (A2-3852) dat werd uitgevoerd om de klinische relevantie van het waargenomen behandel-effect te beoordelen, bleek dat de klinische relevantie van de in deze onderzoeken gegenereerde gegevens met betrekking tot de voorgestelde indicatie niet was

vastgesteld. De indicatie voor de behandeling van acute sinusitis werd derhalve niet door het CHMP aanvaard.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Op basis van 19 fase II- en fase III-onderzoeken waarin mometasonfuroaat werd toegediend aan jongeren tot 18 jaar en volwassenen, werd een totale dosis van 200 µg eenmaal daags gekozen als klinische standaarddosering voor jongeren tot 18 jaar en volwassenen, waarbij dosistitratie tot een maximale dagelijkse dosis van 400 µg mogelijk was.

De aanvangsdosis voor rinitis en neuspoliepen is 100 µg eenmaal daags in elk neusgat (totale dagelijkse dosering 200 µg). In geval van onvoldoende respons werd verhoging van de dosis tot 100 µg tweemaal daags in elk neusgat (totale dagelijkse dosis 400 µg) voorgesteld, zoals in de meeste lidstaten.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van matige tot ernstige symptomen van seizoensgebonden allergische rinitis wordt erop gewezen dat de behandeling met mometasonfuroaat mogelijk enkele dagen voor het verwachte begin van het pollenseizoen dient te worden ingesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nasonex-neusspray zijn niet aangetoond bij:

- kinderen jonger dan 3 jaar met seizoensgebonden allergische rinitis en chronische allergische rinitis;
- kinderen en jongeren tot 18 jaar met neuspolypose.

De tekst in rubriek 4.2 is herzien en in overeenstemming gebracht met de QRD-eisen.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, mometasonfuroaat, of voor een van de hulpstoffen is voorgesteld overeenkomstig het huidige richtsnoer voor de samenvatting van productkenmerken.

Mometasonfuroaat is gecontra-indiceerd bij onbehandelde gelokaliseerde infectie zoals herpes simplex, waarbij neusslijmvliezen betrokken zijn, en ook voor patiënten die recent een neusoperatie of -trauma hebben ondergaan, totdat genezing heeft plaatsgevonden, vanwege het remmende effect van corticosteroïden op de wondgenezing.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De inhoud van deze rubriek is niet gewijzigd ten opzichte van wat in de meeste landen is goedgekeurd, hoewel de formulering in sommige gevallen is gewijzigd om harmonisatie te bereiken.

Er wordt melding gemaakt van de immunosuppressieve effecten van corticosteroïden en het risico van blootstelling van patiënten aan bepaalde infecties (zoals waterpokken en mazelen) en van het belang een arts te raadplegen indien van een dergelijke blootstelling sprake is.

Het gebruik van mometasonfuroaat wordt niet aanbevolen in geval van neusseptumperforatie (de informatie over gemelde gevallen van neusseptumperforatie wordt vermeld in rubriek 4.8). De hogere incidentie van epitaxis die in klinische onderzoeken werd waargenomen, wordt ook vermeld in deze rubriek alsook in rubriek 4.8. Bovendien is in deze rubriek een waarschuwing opgenomen over de aanwezigheid van de hulpstof benzalkoniumchloride, die neusirritatie kan veroorzaken.

Er is een rubriek opgenomen over de systemische effecten van corticosteroïden en er zijn meldingen van verhoogde intraoculaire druk na het gebruik van intranasale corticosteroïden

opgenomen. De noodzaak van gelijktijdig gebruik van een passende aanvullende behandeling voor verlichting van niet-nasale symptomen, met name oculaire symptomen, wordt ook benadrukt.

Er wordt ook geadviseerd om bij langdurige behandeling met nasale corticosteroïden het effect op de groei bij pediatrische patiënten regelmatig te controleren.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er wordt verwezen naar een klinisch interactieonderzoek dat werd uitgevoerd met loratadine en waarbij geen interacties gemeld werden.

Er is een kruisverwijzing naar rubriek 4.4 toegevoegd voor gebruik in combinatie met systemische corticosteroïden.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De door de vergunninghouder voorgestelde formulering onder de kopjes 'Zwangerschap' en 'Borstvoeding' werd door het CHMP aanvaardbaar geacht.

De rubriek 'Vruchtbaarheid' werd zodanig gewijzigd dat alleen de relevante conclusies van niet-klinische toxiciteitsonderzoeken genoemd worden, overeenkomstig het huidige richtsnoer voor de samenvatting van productkenmerken.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De opmerking dat er geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen bekend zijn, werd door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Rubriek 4.8 werd overeenkomstig het voorstel van het CHMP geherstructureerd om de leesbaarheid te bevorderen en aan het QRD-model en het SPC-richtsnoer te voldoen. De bijwerkingen werden onafhankelijk van de indicatie gepresenteerd, waarbij alle gegevens (samengevoegd) in tabelvorm werden weergegeven.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Er wordt vermeld dat het onwaarschijnlijk is dat bij overdosering naast observatie behandeling nodig is aangezien de systemische biologische beschikbaarheid van mometasonfuroaat <1% is. Inhalatie of orale toediening van zeer hoge doses corticosteroïden kan echter leiden tot onderdrukking van de functie van de HPA-as.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Deze rubriek van de voorgestelde SPC bevat informatie over het werkingsmechanisme van mometasonfuroaat en de farmacodynamische effecten ervan bij patiënten met seizoensgebonden allergische rinitis.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nasonex-neusspray en verwante namen in alle subgroepen van pediatrische patiënten met seizoensgebonden en chronische allergische rinitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De door de vergunninghouder voorgestelde informatie in deze rubriek van de SPC werd vermeld onder de kopjes absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie, en werd door het CHMP aanvaardbaar geacht behoudens de aanbevolen wijzigingen.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De glucocorticoïde-gerelateerde effecten van mometasonfuroaat die in dieronderzoeken werden waargenomen, worden in deze rubriek beschreven.

Mometasonfuroaat vertoont geen androgene, anti-androgene, oestrogene of anti-oestrogene activiteit. Er werden geen toxicologische effecten aangetoond die specifiek zijn voor de blootstelling aan mometasonfuroaat.

Bijsluiter

De veranderingen in de SPC waarmee het CHMP instemde, werden ook weergegeven in de bijsluiter, voor zover ze relevant waren voor de gebruiker.

De verkregen resultaten van de gebruikerstests in wijziging UK/H/0196/001/II/032 die moest worden ingediend ten behoeve van de verlenging in verband met de procedure van wederzijdse erkenning en die in januari 2009 werd goedgekeurd, werden door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Nasonex is een neuspreparaat voor topisch gebruik en bevat benzalkoniumchloride. Aangezien de hoeveelheid benzalkoniumchloride – 0,02 mg per afgifte – hoger is dan de drempelwaarde van 10 microgram per toegediende dosis, is de opmerking dat Nasonex benzalkoniumchloride bevat, dat neusirritatie kan veroorzaken, in de bijsluiter opgenomen overeenkomstig het richtsnoer voor hulpstoffen op het etiket en in de bijsluiter (2003).

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het CHMP de vastgestelde verschillen voor Nasonex en verwante namen met betrekking tot de rubrieken therapeutische indicaties, dosering en wijze van toediening alsook de resterende rubrieken van de SPC's in overweging heeft genomen;
- het CHMP de door de vergunninghouder ingediende gegevens van de bestaande klinische en niet-klinische onderzoeken en de door de vergunninghouder gemelde ervaringen na het in de handel brengen van Nasonex en verwante namen, waarmee de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie wordt gerechtvaardigd, heeft beoordeeld;
- het CHMP instemde met de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de vergunninghouder werd voorgesteld en besproken;

adviseert het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Nasonex en verwante namen (zie bijlage I).