

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Nasonex i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Substancja czynna produktu Nasonex, jednowodny furoinian mometazonu, to syntetyczny kortykosteroid 17-heterocykliczny o działaniu przeciwzapalnym. Produkt Nasonex w postaci aerozolu donosowego 50 mcg w rozpylaczu z pompką ręczną i dozownikiem zawiera wodną zawiesinę jednowodnego furoinianu mometazonu równoważną 0,05% w/w furoinianu mometazonu, rozpuszczonego w środowisku wodnym z dodatkiem gliceryny, celulozy mikrokrystalicznej i soli sodowej karboksymetylocelulozy, cytrynianu sodu, kwasu cytrynowego, chlorku benzalkoniowego i polisorbatu 80.

Produkt leczniczy Nasonex i nazwy produktów związanych są zarejestrowane w następujących państwach członkowskich UE: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Łotwa, Litwa, Luksemburg, Malta, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania, a także Islandia i Norwegia.

Produkt leczniczy Nasonex i nazwy produktów związanych nie są obecnie zarejestrowane na Cyprze.

Produkt został zatwierdzony w drodze procedur krajowych w 16 krajach europejskich oraz, zgodnie z procedurą wzajemnego uznania, w 13 państwach członkowskich, gdzie Wielka Brytania odgrywała rolę referencyjnego państwa członkowskiego.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nasonex i nazw produktów związanych Komisja Europejska powiadomiła Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych ChPL dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednolicenia ChPL w całej UE.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Podmiot odpowiedzialny zaproponował obecną informację o produkcie zatwierdzoną w drodze procedury wzajemnego uznania, popartą dostępnymi danymi na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, jako podstawę do ujednoliconej informacji o produkcie.

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

Leczenie objawów nieżyty nosa

- Sezonowy alergiczny nieżyt nosa

W celu wykazania skuteczności furoinianu mometazonu przeprowadzono sześć badań z udziałem 2544 pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, których przydzielono losowo do grup otrzymujących furoinian mometazonu, placebo lub czynny lek kontrolny. Dane z 4 spośród 6 badań ujęto łącznie. Dane z dzienników pacjentów wykazały zmniejszenie nasilenia objawów w stosunku do stanu wyjściowego wynoszące 33% w porównaniu z 15% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo w pierwszych 2 tygodniach leczenia furoinianem mometazonu. Średni wynik ocen lekarskich w zakresie łącznych objawów nieżyty nosa wykazał większe zmniejszenie nasilenia objawów w przypadku furoinianu mometazonu podczas wszystkich wizyt (w zakresie od 36% do 62%) niż w przypadku placebo (od 22% do 48%).

- Całoroczny nieżyt nosa

Na podstawie 9 badań w ramach oryginalnego programu dotyczącego całorocznego nieżyty nosa wskazanie do stosowania w leczeniu całorocznego nieżyty nosa zostało zatwierdzone w krajach, w których zastosowano procedurę wzajemnego uznania, w 1997 r., natomiast w innych państwach członkowskich — w latach 1997–1998. Następnie przeprowadzono badanie Q97-921 dotyczące szczególności uczestników z całorocznym niealergicznym nieżytem nosa (PNAR). Badanie dało pozytywne wyniki i w jego wyniku w maju 2000 r. w Szwecji zatwierdzono wskazanie do stosowania w leczeniu PNAR.

Wyniki tych badań uzasadniają proponowane wskazanie do stosowania w leczeniu objawowym nieżyty nosa (sezonowego alergicznego i całorocznego) u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny przedstawił informacje na temat programu pediatrycznego i wyników badań (dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania). Ogólna odpowiedź z punktu widzenia poprawy w stosunku do stanu wyjściowego była podobna w przypadku podgrup w wieku od 3 do 5 lat i w wieku od 6 do 11 lat. Dlatego też istnieje uzasadnienie skuteczności w grupie wiekowej 3–5 lat i z punktu widzenia farmakologicznego nie oczekuje się różnic odnośnie skuteczności w grupie 3-latków w porównaniu z 6-latkami. W związku z powyższym CHMP uznał stosowanie furoinianu mometazonu w leczeniu całorocznego nieżyty nosa u dzieci w wieku ponad 3 lat za dopuszczalne, zgodnie z propozycją podmiotu odpowiedzialnego.

Profilaktyka sezonowego alergicznego nieżyty nosa

Odniesiono się do dwóch wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych zawartych w dokumentacji podmiotu odpowiedzialnego, w których furoinian mometazonu podawano pacjentom z sezonowym alergicznym nieżytem nosa w wywiadzie. Uznano, że przedłożone badania nie wykazały zasadności stosowania tego leku w profilaktyce sezonowego alergicznego nieżyty nosa, ponieważ dane przedstawione na poparcie tego wskazania są niejednoznaczne w odniesieniu do odpowiedniego punktu czasowego rozpoczęcia leczenia z uwagi na fakt, że nie porównano wczesnego rozpoczęcia leczenia z rozpoczęciem leczenia w momencie wystąpienia objawów. U pacjentów z objawami alergicznymi początek działania furoinianu mometazonu następuje szybko, w związku z czym obserwowane działanie po leczeniu profilaktycznym (jak określono w badaniach) może nie być związane ze skutecznością tego leczenia, co zostało uwzględnione w ogólnym wskazaniu leczenia nieżyty nosa. Z tego względu CHMP nie zaakceptował wskazania do stosowania w profilaktyce sezonowego alergicznego nieżyty nosa. Zamiast tego w punkcie 4.2 ChPL wprowadzono tekst mający na celu wyjaśnienie, że może zaistnieć konieczność rozpoczęcia leczenia kilka dni przed oczekiwanym rozpoczęciem okresu alergicznego u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa o nasileniu objawów od umiarkowanego do ciężkiego w wywiadzie.

Polipowatość nosowa

Omówiono dwa 4-miesięczne badania wielośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, obejmujące grupy równoległe, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, dotyczące skuteczności leczenia i bezpieczeństwa stosowania, oraz obserwacyjne badanie kontrolne nieobejmujące leczenia, przeprowadzone w celu uzasadnienia wskazania do stosowania w leczeniu polipowatości nosowej, w których porównano dwie dawki furoinianu mometazonu z placebo (200 µg raz na dobę i dwa razy na dobę) zastosowane w grupie 664 uczestników, z których 441 leczono furoinianem mometazonu. CHMP zaakceptował wskazanie do stosowania w leczeniu polipowatości nosowej.

Podmiot odpowiedzialny postanowił nie wprowadzać wskazania do stosowania w profilaktyce nawrotów polipowatości nosowej po funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (ang. functional endoscopic sinus surgery, FESS) w proponowanej ujednoliconej CHPL, które zostało zatwierdzone wyłącznie w Szwecji.

Leczenie ostrego zapalenia zatok

Dwa badania dotyczące zapalenia zatok, a także wyniki analizy dodatkowego badania (A2-3852), mające na celu ocenę znaczenia klinicznego obserwowanej skuteczności leczenia wykazały, że nie można określić znaczenia klinicznego danych wygenerowanych w tych badaniach w odniesieniu do proponowanego wskazania. Dlatego też CHMP nie zaakceptował wskazania do stosowania w leczeniu ostrego zapalenia zatok.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Na podstawie 19 badań fazy II i III przeprowadzonych z podawaniem furoinianu mometazonu osobom dorosłym i młodzieży wybrano całkowitą dawkę wynoszącą 200 µg raz na dobę jako standardowy schemat dawkowania klinicznego u młodzieży/osób dorosłych, z możliwością dostosowania dawki do maksymalnej całkowitej dawki dobowej wynoszącej 400 µg.

Początkowa dawka w leczeniu nieżytu nosa i polipów nosowych wynosi 100 µg raz na dobę do każdego otworu nosowego (całkowita dawka dobową wynosi 200 µg). W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi w większości państw członkowskich zaproponowano zwiększenie dawki do 100 µg dwa razy na dobę do każdego otworu nosowego (całkowita dawka dobową wynosi 400 µg).

W przypadku pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa o nasileniu objawów od umiarkowanego do ciężkiego w wywiadzie zaleca się rozpoczęcie przyjmowania furoinianu mometazonu kilka dni przed oczekiwanym rozpoczęciem okresu pylenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Nasonex w postaci aerozolu donosowego w przypadku:

- dzieci w wieku poniżej 3 lat w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa i całorocznego alergicznego nieżytu nosa;
- dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu polipowatości nosowej.

Tekst w punkcie 4.2 został zaktualizowany i dostosowany do wymogów szablonu QRD.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Zgodnie z wytyczną dotyczącą charakterystyki produktu leczniczego jako przeciwwskazanie zaproponowano znaną nadwrażliwość na substancję czynną, furoinian mometazonu, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie furoinianu mometazonu jest przeciwwskazane w przypadku występowania nieleczzonego zakażenia miejscowego, takiego jak zakażenie wirusem Herpes simplex obejmujące śluzówkę nosa, a także w przypadku pacjentów po niedawno przebytej operacji nosa lub urazie do czasu zagojenia z uwagi na hamujące działanie kortykosteroidów na proces gojenia się ran.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawartość tego punktu nie uległa zmianie w porównaniu do treści zatwierdzonej w większości krajów, z wyjątkiem drobnych zmian w niektórych przypadkach mających na celu ujednolicenie treści.

Wspomina się o immunosupresyjnym działaniu kortykosteroidów i ryzyku narażenia pacjentów na niektóre zakażenia (np. ospę wietrzną, odrę) oraz o znaczeniu, jakie ma w takich przypadkach zgłoszenie się po pomoc lekarską.

Nie zaleca się stosowania furoinianu mometazonu w przypadku perforacji przegrody nosowej (informacje o zgłoszonych przypadkach perforacji przegrody nosowej wymieniono w punkcie 4.8).

W punkcie tym, a także w punkcie 4.8, zawarto również informacje dotyczące większej częstości występowania krwawień z nosa w badaniach klinicznych. Ponadto w niniejszym punkcie zawarto ostrzeżenie dotyczące obecności chlorku benzalkoniowego, który może powodować podrażnienie nosa.

Wymieniono również punkt dotyczący działania układowego kortykosteroidów oraz zgłoszenia dotyczące zwiększenia ciśnienia śródgałkowego w wyniku stosowania kortykosteroidów podawanych donosowo. Podkreślono również potrzebę jednoczesnego stosowania dodatkowych środków łagodzących objawy nietopię nosa, w szczególności objawy oczne.

Zaleca się również regularne kontrolowanie wpływu przedłużonego leczenia kortykosteroidami podawanymi donosowo na wzrost u dzieci i młodzieży.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przytoczono przykład klinicznego badania interakcji z loratadyną, w którym nie zaobserwowano żadnych interakcji.

Odniesiono się do punktu 4.4 dotyczącego stosowania z układowymi kortykosteroidami.

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

CHMP uznał treść zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny w podpunktach „Ciąża” i „Laktacja” za dopuszczalną.

Wprowadzono zmiany do punktu dotyczącego płodności, tak aby zawierał tylko istotne wnioski pochodzące z badań nieklinicznych dotyczących toksyczności, zgodnie z bieżącą wytyczną dotyczącą charakterystyki produktu leczniczego.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CHMP uznał stwierdzenie, że brak jest potwierdzonego wpływu tych leków na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Punkt 4.8 został przekształcony zgodnie z sugestią CHMP w zakresie zwiększenia czytelności i zgodności z szablonem QRD oraz wytyczną dotyczącą ChPL. Działania niepożądane przedstawiono niezależnie od wskazania, z uwzględnieniem wszystkich danych (połączonych) w postaci jednej tabeli.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

Stwierdzono, że w przypadku przedawkowania nie jest wymagane żadne leczenie z wyjątkiem obserwacji, ponieważ układowa biodostępność furoinianu mometazonu wynosi <1%. Niemniej jednak podawanie nadmiernych dawek kortykosteroidów w postaci inhalacji lub doustnie może prowadzić do hamowania osi PPN.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

Ten punkt proponowanej CHPL zawiera informacje dotyczące mechanizmu działania furoinianu mometazonu oraz jego działania farmakodynamicznego u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Nasonex w postaci aerozolu donosowego i nazw produktów związanych we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z sezonowym i całorocznym alergicznym nieżytem nosa (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

Informacje zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny w tym punkcie CHPL zostały wymienione pod nagłówkami dotyczącymi wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji, i CHMP uznał je za dopuszczalne po wprowadzeniu zalecanych zmian.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niniejszym punkcie opisano działanie furoinianu mometazonu związane z glukokortykoidami, zaobserwowane w badaniach na zwierzętach.

Furoinian mometazonu jest pozbawiony właściwości androgennych, antyandrogennych, estrogennych czy antyestrogennych. Nie wykazano działania toksykologicznego charakterystycznego dla narażenia na furoinian mometazonu.

Ulotka dla pacjenta (PL)

Zmiany w ChPL, które uznano za istotne dla użytkownika, zostały również uwzględnione w ulotce dla pacjenta i zaakceptowane przez CHMP.

Uzyskane wyniki testowania czytelności tekstu przez użytkownika, obejmującego zmianę UK/H/0196/001/II/032 przedstawioną jako zobowiązanie do przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w drodze procedury wzajemnego uznania i zatwierdzoną w styczniu 2009 r., zostały uznane przez CHMP za dopuszczalne.

Produkt Nasonex to preparat do nosa do stosowania powierzchniowego zawierający chlorek benzalkoniowy. Ponieważ dawka chlorku benzalkoniowego — 0,02 mg na każde naciśnięcie pompki — przekracza wartość progową wynoszącą 10 mikrogramów/dostarczoną dawkę, w ulotce dla pacjenta zawarto informację dotyczącą zawartości tego związku (mogącego powodować podrażnienie nosa) w produkcie Nasonex, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi umieszczania wykazu substancji pomocniczych na etykiecie i w ulotce dla pacjenta (2003 r.).

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności w informacjach dotyczących produktu Nasonex i nazw produktów związanych w odniesieniu do punktów dotyczących wskazań do stosowania, dawkowania oraz sposobu podawania leku, a także pozostałych punktów ChPL;
- Komitet dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny pochodzących z przeprowadzonych badań klinicznych i nieklinicznych oraz informacji zebranych po wprowadzeniu do obrotu produktu Nasonex i nazw produktów związanych zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny, uzasadniających zaproponowane ujednolicenie informacji o produkcie;
- Komitet wyraził zgodę na zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i treści ulotki dla pacjenta,

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nasonex i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III (patrz aneks I).