

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Nasonex e nomes associados (ver Anexo I)

A substância ativa do Nasonex, o furoato de mometasona sob a forma de monohidrato, é um corticosteroide de 17 heterocíclicos que possui uma ação anti-inflamatória. O Nasonex suspensão para pulverização nasal 50 µg é um pulverizador de bomba de dose calibrada que contém uma suspensão aquosa de furoato de mometasona sob a forma de monohidrato equivalente a 0,05 % p/p de furoato de mometasona num meio aquoso que contém glicerina, celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico, cloreto de benzalcónio e polissorbato 80.

Os medicamentos Nasonex estão registados nos seguintes Estados-Membros da UE: Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia e igualmente na Islândia e Noruega.

Atualmente, os medicamentos Nasonex não se encontram registados em Chipre.

Foi autorizado nos termos do procedimento nacional em 16 países europeus e nos termos do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) em 13 Estados-Membros, sendo que o Reino Unido (RU) atua como Estado-Membro de referência (EMR).

Devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros relativamente à autorização do Nasonex e nomes associados, a Comissão Europeia (CE) notificou a Agência Europeia de Medicamentos sobre uma consulta oficial ao abrigo do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, a fim de resolver as divergências entre os RCM do medicamento supracitado e, desta forma, harmonizar os RCM na UE.

Resumo das Características do Medicamento (RCM)

O titular da Autorização de Introdução no Mercado propôs o PRM IP atual que é sustentado pelos dados disponíveis relativos à eficácia e segurança, como a base para a IP harmonizada.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Tratamento dos sintomas da rinite

▪ Rinites alérgicas sazonais

Foram realizados seis estudos para demonstrar a eficácia do furoato de mometasona em 2 544 doentes com rinite alérgica sazonal que foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento com furoato de mometasona, placebo ou controlo ativo. Dos seis estudos, quatro foram agrupados, e os resultados diários dos doentes demonstraram uma redução dos valores basais de 33 % comparativamente a 15 % nos doentes que receberam o placebo nas primeiras duas semanas de tratamento com furoato de mometasona. As percentagens médias das avaliações médicas dos sintomas nasais totais demonstraram maiores reduções para o furoato de mometasona em todas as consultas (variando de 36 % a 62 %) comparativamente ao placebo (22 % a 48 %).

▪ Rinite perenal

Com base em 9 estudos integrados no programa inicial da rinite perenal, a indicação para a rinite perenal foi aprovada pelos países do PRM em 1997, e pelos demais Estados-Membros interessados entre 1997 e 1998. Posteriormente, foi realizado um estudo Q97-921 especificamente em indivíduos com rinite perenal não alérgica (RPNA), o qual demonstrou um resultado positivo e que resultou na concessão de uma indicação para a (RPNA), em maio de 2000, na Suécia.

Estes estudos corroboraram a indicação proposta para o tratamento sintomático da rinite (alérgica sazonal e perenal) em adultos.

População pediátrica

As informações relativas ao programa pediátrico e os resultados do estudo (eficácia e segurança) foram facultados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado. A resposta global em termos de melhoria em relação ao valor basal foi similar entre os subgrupos dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 11 anos. Por conseguinte, a eficácia no grupo etário dos 3 aos 5 anos é suportada e, de uma perspetiva farmacológica, não se prevê qualquer diferença na eficácia numa criança de 3 anos comparativamente a uma de 6 anos. Assim, a utilização do furoato de mometasona na rinite perenal em crianças com mais de 3 anos de idade foi considerada admissível pelo CHMP, tal como proposto pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Profilaxia da rinite alérgica sazonal

Foram referidos dois estudos clínicos multicêntricos com distribuição aleatória derivados do processo PRM, nos quais foi administrado furoato de mometasona aos doentes com um histórico de rinite alérgica sazonal. Os estudos apresentados não são considerados corroborar a profilaxia da rinite alérgica sazonal, uma vez que os dados apresentados para esta indicação são inconclusivos no que diz respeito ao momento adequado para iniciar o tratamento, considerando que o início precoce do tratamento não foi comparado com o início do tratamento no momento do aparecimento dos sintomas. O início da ação do furoato de mometasona nos doentes com sintomas alérgicos é rápido e, portanto, o efeito observado após o tratamento profilático (como definido nos estudos) poderá estar relacionado com um efeito do tratamento, tal como abrangido pela indicação da rinite geral. Por conseguinte, a indicação para a profilaxia da rinite alérgica sazonal não foi considerada admissível pelo CHMP. Ao invés, foi aditado um texto na Secção 4.2 do RCM para esclarecer que o tratamento poderá ter de ser iniciado alguns dias antes do início previsto da época de alergias nos doentes com um histórico de sintomas moderados a agudos de rinite alérgica sazonal.

Polipose nasal

Foram debatidos dois ensaios de eficácia e segurança do tratamento com duração de 4 meses, com distribuição aleatória, controlados por placebo, com dupla ocultação, multicêntricos e de grupos paralelos e um estudo observacional de acompanhamento sem tratamento para sustentar a indicação para o tratamento da polipose nasal, em que duas doses de furoato de mometasona comparadas com placebo (200 µg QD e BID) foram investigadas num total de 664 doentes, dos quais 441 foram tratados com furoato de mometasona. A indicação para o tratamento da polipose nasal foi considerada admissível pelo CHMP.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado optou por não incluir a indicação para a prevenção da recidiva da polipose nasal após a cirurgia endoscópica naso-sinusal funcional (FESS) no RCM harmonizado proposto, que apenas está aprovado na Suécia.

Tratamento da sinusite aguda

Dois estudos que investigam a sinusite e também os resultados e a análise do estudo adicional (A2-3852) realizado para avaliar a relevância clínica da dimensão do efeito observado do tratamento demonstraram que a relevância clínica dos dados gerados nesses estudos relativamente à indicação proposta não tinha sido estabelecida. Por conseguinte, a indicação para o tratamento da sinusite aguda não foi considerada admissível pelo CHMP.

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

Com base em 19 estudos Fase II e III realizados com o furoato de mometasona em adolescentes e adultos, foi escolhida uma dose total de 200 µg uma vez por dia como a dosagem clínica padrão para adolescentes/adultos, permitindo a titulação da dosagem até uma dose total diária máxima de 400 µg.

A dose inicial para a rinite e a polipose nasal é de 100 µg uma vez por dia em cada narina (dose diária total de 200 µg). Em caso de resposta inadequada foi proposto na maioria dos Estados-Membros um aumento da dose para 100 µg duas vezes por dia em cada narina (dose diária total de 400 µg).

Nos doentes com um histórico de sintomas moderados a agudos de rinite alérgica sazonal, recomenda-se que o furoato de mometasona poderá ter de ser iniciado alguns dias antes do início previsto da época polínica.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do Nasonex suspensão para pulverização nasal não foram estabelecidas:

- Nas crianças com menos de 3 anos de idade, na rinite alérgica sazonal e na rinite alérgica perenal;
- nas crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, na polipose nasal.

O texto da secção 4.2 foi revisto e alinhado com os requisitos do QRD.

Secção 4.3 – Contraindicações

A hipersensibilidade conhecida à substância ativa, o furoato de mometasona, ou a qualquer um dos excipientes foi proposta de acordo com a atual norma orientadora referente ao Resumo das Características do Medicamento.

O furoato de mometasona está contraindicado na presença de infeção localizada não tratada, tal como herpes simplex, que envolva a mucosa nasal, e também em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia nasal ou que sofreram um traumatismo até que estejam curados, devido ao efeito inibidor dos corticosteroides na cicatrização das feridas.

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O conteúdo desta secção não foi alterado relativamente ao que foi aprovado na maioria dos países, embora nalguns casos a redação tenha sido alterada para efeitos de harmonização.

É feita referência aos efeitos imunossupressores dos corticosteroides e ao risco de exposição dos doentes a determinadas infeções (por exemplo, varicela, sarampo) e à importância de obter aconselhamento médico no caso de ocorrer exposição.

Não é recomendada a utilização do furoato de mometasona em caso de perfuração do septo nasal (os casos comunicados de informações sobre a perfuração do septo nasal encontram-se na secção 4.8). A incidência mais elevada de epistaxis observada nos ensaios clínicos é também referida nesta secção, bem como na secção 4.8. Além disso, esta secção alerta relativamente à presença do excipiente cloreto de benzalcónio, que pode causar irritação nasal.

Foi igualmente incluída uma secção sobre os efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo relatos de aumento da pressão intraocular na sequência da utilização de corticosteroides intranasais. É também salientada a necessidade do uso concomitante de uma terapia suplementar apropriada para o alívio suplementar dos sintomas não nasais, em especial os sintomas oculares.

Recomenda-se igualmente que o efeito no crescimento na população pediátrica seja controlado regularmente nos casos de tratamento prolongado com corticosteroides nasais.

Secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interação

É feita referência a um estudo de interação clínica realizado com loratadina onde não foram comunicadas terem sido observadas interações.

É feita uma referência cruzada à secção 4.4 para o uso com corticosteroides sistémicos.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

A redação proposta pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado a seguir ao título intercalar «Gravidez» e «Amamentação» foi considerada admissível pelo CHMP.

A secção «Fertilidade» foi alterada para incluir apenas as conclusões relevantes de estudos de toxicidade não clínicos em conformidade com a norma orientadora atual referente ao Resumo das Características do Medicamento.

Secção 4.7 - Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A menção de que não existem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas foi considerada admissível pelo CHMP.

Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis

A secção 4.8 foi reestruturada como sugerido pelo CHMP, a fim de melhorar a legibilidade e cumprir o modelo QRD e a norma orientadora referente ao RCM. Os efeitos indesejáveis foram apresentados de forma independente da indicação e apresentam todos os dados (agrupados) num único quadro.

Secção 4.9 – Sobredosagem

É indicado que a sobredosagem não é suscetível de requerer qualquer terapia além da observação, dado que a biodisponibilidade sistémica do furoato de mometasona é <1%. Contudo, a administração por inalação ou por via oral de doses excessivas de corticosteroides pode conduzir à supressão da função do eixo HPA.

Secção 5.1 - Propriedades farmacodinâmicas

Esta secção do RCM proposto contém informações sobre o mecanismo de ação do furoato de mometasona e os seus efeitos farmacodinâmicos nos doentes com rinite alérgica sazonal.

A Agência Europeia de Medicamentos concedeu uma derrogação da obrigação de apresentar os resultados de estudos com o Nasonex suspensão para pulverização nasal e nomes associados em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da rinite alérgica sazonal e da rinite perenal (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

Secção 5.2 - Propriedades farmacocinéticas

As informações propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado nesta secção do RCM foram listadas a seguir aos títulos absorção, distribuição, biotransformação e eliminação e foram consideradas admissíveis pelo CHMP, com as alterações recomendadas.

Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos dos glicocorticoides do furoato de mometasona observados nos estudos em animais são descritos nesta secção.

O furoato de mometasona é desprovido de atividade androgénica, antiandrogénica, estrogénica ou antiestrogénica. Não foram demonstrados efeitos toxicológicos relacionados exclusivamente com a exposição ao furoato de mometasona.

Folheto Informativo (FI)

As alterações ao RCM, quando relevantes para o utilizador, foram também refletidas no FI e acordadas pelo CHMP.

Os resultados obtidos nos testes com utilizadores na alteração UK/H/0196/001/II/032 apresentados como um compromisso para uma renovação no (PRM) e aprovados em janeiro de 2009 foram considerados admissíveis pelo CHMP.

O Nasonex é uma preparação nasal para uso tópico e contém cloreto de benzalcónio. Dado que a quantidade de cloreto de benzalcónio - 0,2 mg por pulverização é superior ao limiar de 10 microgramas/dose administrada, é incluída no FI uma declaração de que o Nasonex contém cloreto de benzalcónio, o qual pode causar irritação nasal, em conformidade com a norma orientadora referente às informações relativas aos excipientes que devem figurar no rótulo e no FI (2003).

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização (Autorizações) de Introdução no Mercado

Considerando que;

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comité considerou que as discrepâncias identificadas para o Nasonex e nomes associados relativamente às secções indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, bem como as restantes secções do RCM;
- o Comité analisou os dados apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado derivados dos estudos clínicos e não clínicos existentes e da experiência pós-comercialização do Nasonex e nomes associados comunicados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para justificar a harmonização proposta da informação do medicamento;
- o Comité concordou com o Resumo das Características do Medicamento harmonizado, a rotulagem e o folheto informativo propostos e debatidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do produto, a rotulagem e folheto informativo figuram no Anexo III para o Nasonex e nomes associados (ver Anexo I).