

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizației de introducere pe piață**

## Concluzii științifice

### Rezumat general al evaluării științifice pentru Nasonex și denumirile asociate (vezi anexa I)

Substanța activă din Nasonex, furoatul de mometazonă monohidrat, este un corticosteroid de sinteză, 17-heterociclic, cu acțiune antiinflamatorie. Nasonex spray nazal 50 micrograme este un dispozitiv de pulverizare cu pompă, cu doză măsurată, care conține o suspensie apoasă de furoat de mometazonă monohidrat, echivalentul a 0,05% g/g furoat de mometazonă, într-un mediu apos care conține glicerină, celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu, citrat de sodiu, acid citric, clorură de benalconiu și polisorbat 80.

Medicamentele Nasonex sunt înregistrate în următoarele state membre ale UE: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Regatul Unit, precum și în Islanda și Norvegia.

În prezent, medicamentele Nasonex nu sunt înregistrate în Cipru.

Nasonex a fost autorizat în conformitate cu procedura națională în 16 țări europene și în conformitate cu procedura recunoașterii reciproce în 13 state membre, cu Regatul Unit acționând în calitate de stat membru de referință.

Datorită deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea Nasonex și denumirile asociate, Comisia Europeană (CE) a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente în legătură cu o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) autorizate pentru produsul menționat mai sus și pentru a armoniza astfel rezumatele caracteristicilor produsului pe teritoriul Uniunii Europene.

### **Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)**

Titularul autorizației de introducere pe piață a propus utilizarea informațiilor actuale referitoare la produs, autorizate prin procedura de recunoaștere reciprocă, care sunt susținute de datele de eficacitate și siguranță disponibile, ca bază pentru informațiile referitoare la produs armonizate.

#### **Punctul 4.1 – Indicații terapeutice**

##### Tratamentul simptomelor rinitei

- Rinită alergică sezonieră

Pentru demonstrarea eficacității furoatului de mometazonă au fost realizate șase studii la 2 544 de pacienți cu rinită alergică sezonieră, randomizați pentru tratamentul cu furoat de mometazonă, placebo sau un comparator activ. Din cele 6 studii, 4 au fost coroborate, iar rezultatele din jurnalul de evenimente al pacientului au indicat o reducere de 33% față de starea inițială în comparație cu 15% la pacienții tratați cu placebo, în primele 2 săptămâni de tratament cu furoat de mometazonă. Scorurile medii ale evaluărilor medicului pentru simptomele nazale totale au demonstrat reduceri mai mari pentru furoatul de mometazonă, la toate vizitele, (variind între 36 și 62%) în comparație cu placebo (22%-48%).

- Rinită perenă

Pe baza celor 9 studii din programul inițial pentru rinită perenă, indicația rinită perenă a fost aprobată în țările care au utilizat procedura recunoașterii reciproce în 1997, iar în celelalte state membre interesate a fost aprobată între 1997 și 1998. Ulterior, a fost finalizat studiul Q97-921, care a urmărit în mod specific pacienții cu rinită perenă non-alergică, indicând un rezultat pozitiv,

ceea ce a determinat acordarea autorizației pentru indicația rinită perenă non-alergică în Suedia, în mai 2000.

Aceste studii susțin indicația propusă pentru tratamentul simptomatic al rinitei (alergică sezonieră și perenă) la adulți.

#### *Copii și adolescenți*

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat informații privind programul pediatric și rezultatele studiului (eficacitate și siguranță). Răspunsul global, din punct de vedere al ameliorării față de situația inițială, s-a dovedit a fi asemănător între subgrupele de pacienți cu vârsta de 3-5 ani și 6-11 ani. Astfel, eficacitatea este susținută la grupul cu vârsta de 3-5 ani și nu se preconizează o diferență în eficacitate, din punct de vedere farmacologic, la vârsta de 3 ani în comparație cu vârsta de 6 ani. Prin urmare, CHMP a considerat utilizarea furoatului de mometazonă în rinita perenă la copii cu vârsta peste 3 ani ca fiind acceptabilă, astfel cum a fost propusă de titularul autorizației de introducere pe piață.

#### Profilaxia rinitei alergice sezoniere

S-a făcut trimitere la două studii clinice randomizate, multicentrice, din dosarul procedurii de recunoaștere reciprocă, în care furoatul de mometazonă a fost administrat la pacienți cu antecedente de rinită alergică sezonieră. Întrucât datele prezentate pentru indicația profilaxia rinitei alergice sezoniere nu sunt concludente în privința momentului adecvat pentru începerea tratamentului, ținând cont de faptul că inițierea timpurie a tratamentului nu a fost comparată cu inițierea la momentul debutului simptomelor, nu se consideră că studiile prezentate susțin această indicație. Debutul acțiunii furoatului de mometazonă la pacienții cu simptome alergice este rapid și astfel efectul observat după tratamentul profilactic (astfel cum este definit în studii) ar putea fi asociat unui efect al tratamentului astfel cum este menționat în indicația generală rinită. Prin urmare, CHMP nu a acceptat indicația profilaxia rinitei sezonale alergice. În schimb, la punctul 4.2 din RCP a fost introdus un text pentru a clarifica faptul că poate fi necesară inițierea tratamentului cu câteva zile înainte de debutul preconizat al sezonului alergiilor la pacienții cu antecedente de simptome moderate până la severe de rinită alergică sezonieră.

#### Polipoza nazală

În susținerea indicației polipoză nazală au fost discutate două studii cu durată de 4 luni, randomizate, controlate cu placebo, dublu oarbe, multicentrice, cu grupuri paralele, pentru eficacitatea și siguranța tratamentului și un studiu de urmărire, observațional, fără tratament, în care au fost investigate două doze de furoat de mometazonă în comparație cu placebo (200 µg o dată pe zi și de două ori pe zi) la un număr total de 664 de pacienți, dintre care 441 au fost tratați cu furoat de mometazonă. CHMP a acceptat indicația pentru tratamentul polipozei nazale.

Titularul autorizației de introducere pe piață a ales să nu includă indicația pentru prevenirea recurenței polipilor nazali după chirurgia funcțională endoscopică sinusală (CFES) în RCP-ul armonizat propus, care este aprobată numai în Suedia.

#### Tratamentul sinuzitei acute

Două studii care au investigat sinuzita, precum și analiza unui studiu suplimentar (A2-3852), realizat pentru a evalua relevanța clinică a dimensiunii efectului observat al tratamentului, au demonstrat că nu a fost stabilită relevanța clinică a datelor generate în aceste studii cu privire la indicația propusă. Prin urmare, CHMP nu a acceptat indicația pentru tratamentul sinuzitei acute.

## **Punctul 4.2 - Doze și mod de administrare**

Pe baza a 19 studii de fază II și III, care au fost finalizate folosind furoatul de mometazonă la adolescenți și adulți, a fost aleasă o doză totală de 200 µg o dată pe zi ca doză clinică standard pentru adolescenți/adulți, permițând titrarea dozei până la o doză totală zilnică maximă de 400 µg.

Doza inițială pentru rinită și polipi nazali este de 100 µg o dată pe zi în fiecare nară (doză zilnică totală de 200 µg). În cazul răspunsului inadecvat, în majoritatea statelor membre, s-a propus o creștere a dozei la 100 µg de două ori pe zi în fiecare nară (doză zilnică totală de 400 µg).

La pacienții cu antecedente de simptome moderate până la severe de rinită alergică sezonieră, se recomandă începerea administrării furoatului de mometazonă cu câteva zile înainte de debutul anticipat al sezonului de polenizare.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Nasonex spray nazal nu a fost stabilită la:

- copii cu vârsta sub 3 ani pentru rinita alergică sezonieră și rinita alergică perenă;
- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru polipoza nazală.

Textul de la punctul 4.2 a fost revizuit și aliniat la cerințele RCD.

## **Punctul 4.3 – Contraindicații**

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, furoatul de mometazonă, sau la oricare dintre ceilalți excipienți a fost propusă în conformitate cu Ghidul actual privind rezumatul caracteristicilor produsului.

Furoatul de mometazonă este contraindicat în prezența infecțiilor localizate netratate, cum ar fi herpes simplex, care afectează mucoasa nazală și, de asemenea, la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale sau traumatisme nazale, înainte de vindecarea acestora datorită efectului inhibitor al corticosteroizilor asupra cicatrizării plăgilor.

## **Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Conținutul acestui punct nu a fost modificat față de ceea ce este aprobat în majoritatea țărilor, deși în unele cazuri formulările au fost modificate în scopul armonizării.

Au fost menționate efectele imunosupresoare ale corticosteroizilor și riscul expunerii pacienților la anumite infecții (de exemplu, varicelă, rujeolă), precum și importanța consultării medicului în cazul apariției unei astfel de expuneri.

Utilizarea furoatului de mometazonă nu este recomandată în cazul perforației septului nazal (informațiile privind cazurile raportate de perforație a septului nazal sunt menționate la punctul 4.8). De asemenea, incidența crescută a epistaxisului observată în studiile clinice este menționată la acest punct, precum și la punctul 4.8. În plus, acest punct avertizează cu privire la prezența excipientului clorură de benalconiu, care poate produce iritație nazală.

De asemenea, a fost introdus un punct privind efectele sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv raportările de creștere a presiunii intraoculare în urma utilizării corticosteroizilor cu administrare intranasală. Este evidențiată și necesitatea utilizării concomitente a terapiei suplimentare adecvate pentru ameliorarea suplimentară a simptomelor non-nazale, mai ales a simptomelor oculare.

Se recomandă, de asemenea, ca efectul asupra creșterii la populația de copii și adolescenți să fie monitorizat regulat în asociere cu tratamentul prelungit cu corticosteroizi cu administrare nazală.

#### **Punctul 4.5 - Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

S-a făcut trimitere la un studiu privind interacțiunea clinică realizat cu loratadină în care nu au fost raportate interacțiuni.

S-a adăugat o trimitere la punctul 4.4 pentru utilizarea corticosteroizilor cu acțiune sistemică.

#### **Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

CHMP a considerat acceptabilă formularea propusă de titularul autorizației de introducere pe piață la subpunctele „Sarcina” și „Alăptarea”.

Punctul privind „Fertilitatea” a fost modificat pentru a include numai concluziile relevante ale studiilor non-clinice privind toxicitatea în conformitate cu Ghidul actual privind rezumatul caracteristicilor produsului.

#### **Punctul 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

CHMP a considerat acceptabilă afirmația conform căreia nu există efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **Punctul 4.8 - Reacții adverse**

Punctul 4.8 a fost restructurat conform sugestiei CHMP pentru a spori lizibilitatea și pentru a se conforma cu modelul RCD și cu ghidul privind RCP. Evenimentele adverse au fost prezentate independent de indicație și au fost prezentate toate datele (coroborate) într-un format tabelar unic.

#### **Punctul 4.9 – Supradozaj**

Se menționează că supradozajul este puțin probabil să necesite alt tratament decât observarea pacientului, datorită faptului că biodisponibilitatea sistemică a furoatului de mometazonă este < 1%. Totuși, inhalarea sau administrarea orală a unor doze foarte mari de corticosteroizi poate duce la supresia funcției axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HHCSR).

#### **Punctul 5.1 - Proprietăți farmacodinamice**

Acest punct din RCP-ul propus conține informații privind mecanismul de acțiune al furoatului de mometazonă și efectele sale farmacodinamice la pacienții cu rinită alergică sezonieră.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu Nasonex spray nazal și denumirile asociate la toate subgrupele de copii și adolescenți în rinita alergică sezonieră și perenă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

#### **Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice**

Informațiile propuse de titularul autorizației de introducere pe piață la acest punct din RCP au fost enumerate la punctele absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare, iar CHMP le-a considerat acceptabile împreună cu modificările recomandate.

#### **Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță**

La acest punct sunt descrise efectele furoatului de mometazonă asociate glucocorticoizilor observate în studiile la animale.

Furoatul de mometazonă este lipsit de activitate androgenică, antiandrogenică, estrogenică sau antiestrogenică. Nu au fost demonstrate efecte toxice specifice expunerii la furoatul de mometazonă.

### **Prospectul (P)**

Modificările aduse RCP, atunci când au fost relevante pentru utilizator, au fost reflectate și în prospect, iar CHMP a fost de acord cu ele.

CHMP a considerat acceptabile rezultatele obținute pentru testarea utilizatorilor în modificarea UK/H/0196/001/II/032, prezentată drept angajament pentru o reînnoire (în cadrul procedurii recunoașterii reciproce), și care au fost aprobate în ianuarie 2009.

Nasonex este un preparat nazal pentru uz topic și conține clorură de benزالconiu. Întrucât cantitatea de clorură de benزالconiu – 0,02 mg pe acționare – depășește pragul de 10 micrograme/doză eliberată, în conformitate cu Ghidul privind excipienții pe etichetă și în prospect (2003), în prospect este inclusă o mențiune conform căreia Nasonex conține clorură de benزالconiu care poate produce iritație nazală.

### **Motivele modificării termenilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață**

Întrucât

- comitetul a examinat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a analizat divergențele identificate pentru Nasonex și denumirile asociate în privința punctelor referitoare la indicațiile terapeutice, doze și mod de administrare, precum și în privința celorlalte puncte din RCP;
- comitetul a evaluat datele prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață obținute din studiile clinice și non-clinice existente și din experiența ulterioară introducerii pe piață cu Nasonex și denumirile asociate, astfel cum au fost raportate de titularul autorizației de introducere pe piață pentru justificarea armonizării propuse a informațiilor referitoare la produs;
- comitetul a fost de acord cu rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul armonizate propuse și discutate de titularul autorizației de introducere pe piață,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III pentru Nasonex și denumirile asociate (vezi anexa I).