

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Nasonex a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Účinná látka lieku Nasonex, mometazón furoát monohydrát, je syntetický 17-heterocyklický kortikosteroid s protizápalovým účinkom. Nasonex Nasal Spray 50 mcg je sprej s ručnou pumpou na meranie dávky obsahujúci vodnú suspenziu mometazón furoát monohydrát, čo zodpovedá 0,05 % w/w mometazón furoátu, vo vodnom médiu obsahujúcom glycerín, mikrokryštalickú celulózu a sodnú soľ karboxymetylcelulózy, citrát sodný, kyselinu citrónovú, benzalkóniumchlorid a polysorbát 80.

Lieky Nasonex sú registrované v týchto členských štátoch EÚ: Rakúsko, Belgicko, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Fínsko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Maďarsko, Írsko, Taliansko, Litva, Lotyšsko, Luxembursko, Malta, Holandsko, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španielsko, Švédsko a Spojené kráľovstvo, a tiež na Islande a v Nórsku.

Lieky Nasonex v súčasnosti nie sú registrované na Cypre.

Liek bol schválený vnútroštátnym postupom v 16 európskych krajinách a postupom vzájomného uznávania (MRP) v 13 členských štátoch, pričom ako referenčný členský štát pôsobilo Spojené kráľovstvo.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia členských štátov ohľadom povolenia lieku Nasonex a súvisiace názvy Európska komisia (EK) informovala Európsku agentúru pre lieky o oficiálnom predložení podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES na vyriešenie rozdielov medzi schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre uvedený liek, a tým aj na ich harmonizáciu v celej EÚ.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol, aby boli aktuálne informácie o výrobku na základe MRP podporené dostupnými údajmi o účinnosti a bezpečnosti ako podklad harmonizovaných informácií o výrobku.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Liečba symptómov nádchy

- Sezónna alergická nádcha

Uskutočnilo sa šesť štúdií na preukázanie účinnosti mometazón furoátu u 2544 pacientov so sezónnou alergickou nádchou, ktorí boli randomizovaní na liečbu mometazón furoátom, placebom alebo účinnou kontrolou. Zo 6 štúdií boli 4 štúdie spojené a z výsledkov na základe denníka pacientov sa preukázalo v prvých 2 týždňoch liečby mometazón furoátom zníženie o 33 % oproti začiatku v porovnaní s 15 % u pacientov liečených placebom. Na základe priemerného skóre hodnotenia celkových nazálnych symptómov lekármi sa preukázalo väčšie zníženie pri použití mometazón furoátu pri každej návšteve (v rozsahu od 36 % do 62 %) v porovnaní s placebom (22 % až 48 %).

- Celoročná nádcha

Na základe 9 štúdií v rámci pôvodného programu celoročnej nádchy bola v krajinách pre MRP schválená indikácia celoročnej nádchy v roku 1997 a ďalšími zúčastnenými členskými štátmi v rokoch 1997 až 1998. Následne bola dokončená štúdia Q97-921 zahŕňajúca subjekty s celoročnou nealergickou nádchou (PNAR), ktorá naznačovala pozitívny výsledok, čo viedlo v máji 2000 k schváleniu indikácie PNAR vo Švédsku.

Tieto štúdie podporujú navrhnutú indikáciu na symptomatickú liečbu nádchy (sezónnej alergickej a celoročnej nádchy) u dospelých.

Pediatrická populácia

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil informácie o pediatrickom programe a výsledky štúdie (o účinnosti a bezpečnosti). Preukázalo sa, že celková reakcia, pokiaľ ide o zlepšenie oproti začiatku, je v podskupinách zahŕňajúcich deti vo veku od 3 do 5 rokov a 6 až 11 rokov podobná. Teda údaje podporujú účinnosť vo vekovej skupine 3 až 5 rokov a z farmakologického hľadiska sa neočakáva žiadny rozdiel v účinnosti u 3-ročných detí v porovnaní so 6-ročnými deťmi. Výbor CHMP preto považoval použitie mometazón furoátu pri celoročnej nádche u detí starších ako 3 roky podľa návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh za prijateľné.

Profylaxia sezónnej alergickej nádchy

Boli uvedené dve randomizované multicentrické klinické štúdie z dokumentácie k MRP, v ktorých sa mometazón furoát podával pacientom s anamnézou sezónnej alergickej nádchy. Predložené štúdie sa nepovažujú za podporné pre profylaxiu sezónnej alergickej nádchy, keďže údaje predložené pre túto indikáciu nie sú presvedčivé, pokiaľ ide o vhodný čas na začatie liečby vzhľadom na to, že skoré začatie liečby sa neporovnávalo so začatím liečby v čase nástupu symptómov. Nástup účinku mometazón furoátu u pacientov so symptómami alergie je rýchly a pozorovaný účinok po profylaktickej liečbe (definovaný v štúdiách) by preto mohol súvisieť s účinkom liečby, čo zahŕňa indikácia všeobecnej nádchy. Výbor CHMP preto neakceptoval indikáciu na profylaxiu sezónnej alergickej nádchy. Namiesto toho bol v súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.2, uvedený text na objasnenie, že liečba u pacientov s anamnézou stredných až závažných symptómov sezónnej alergickej nádchy sa možno bude musieť začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom alergickej sezóny.

Nazálna polypóza

Na podporu indikácie na liečbu nazálnej polypózy sa diskutovalo o dvoch 4-mesačných randomizovaných dvojito zaslepených multicentrických skúšaních kontrolovaných placebom, s paralelnými skupinami, v ktorých sa skúmala bezpečnosť a účinnosť liečby, a o pozorovacej štúdii zahŕňajúcej sledovanie, v ktorej sa neposkytovala žiadna liečba, pričom v týchto štúdiách sa skúmali dve dávky mometazón furoátu a porovnávali sa s placebom (200 µg štyrikrát denne a dvakrát denne) celkovo u 664 subjektov, z ktorých 441 bolo liečených mometazón furoátom. Výbor CHMP akceptoval indikáciu na liečbu nazálnej polypózy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa rozhodol, že v navrhnutom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku neuvedie indikáciu na prevenciu relapsu nazálnych polypov po funkčnej endonazálnej chirurgii prínosových dutín (FESS), ktorá je schválená len vo Švédsku.

Liečba akútnej sinusitídy

Dve štúdie skúmajúce sinusitídu a tiež výsledky a analýza ďalšej štúdie (A2-3852), ktorej cieľom bolo posúdiť klinický význam pozorovanej veľkosti účinku liečby preukázali, že klinický význam údajov generovaných v týchto štúdiách s ohľadom na navrhnutú indikáciu nie je stanovený. Výbor CHMP preto neakceptoval indikáciu na liečbu akútnej sinusitídy.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Na základe 19 dokončených štúdií fázy II a III, v ktorých bol použitý mometazón furoát u dospievajúcich a dospelých, bola zvolená celková dávka 200 µg raz denne ako štandardné klinické dávkovanie pre dospievajúcich/dospelých, čo umožnilo titráciu dávky smerom nahor až na maximálnu dennú celkovú dávku 400 µg.

Úvodná dávka na nádchu a nazálne polypy je 100 µg raz denne do každej nozdry (celková denná dávka je 200 µg). V prípade neprimeranej reakcie bolo navrhnuté zvýšenie dávky na 100 µg dvakrát denne do každej nozdry (celková denná dávka je 400 µg), ako vo väčšine členských štátov.

U pacientov, ktorí majú v anamnéze stredné až závažné symptómy sezónnej alergickej nádchy, sa odporúča, že liečba mometazón furoátom sa možno bude musieť začať niekoľko dní pred očakávaným začiatkom peľovej sezóny.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Nasonex Nasal Spray neboli stanovené u:

- detí mladších ako 3 roky pri sezónnej alergickej nádche a celoročnej alergickej nádche,
- detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pri nazálnej polypóze.

Text v časti 4.2 bol revidovaný a zosúladený s požiadavkami vzorového dokumentu QRD.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Podľa aktuálneho usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku bol navrhnutý výrok: známa precitlivenosť na liečivo, mometazón furoát, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Mometazón furoát je vzhľadom na inhibičný účinok kortikosteroidov na hojenie rán kontraindikovaný v prítomnosti neliečenej lokalizovanej infekcie, ako je herpes simplex, zahŕňajúcej nosovú sliznicu, a tiež u pacientov, ktorí nedávno podstúpili operáciu alebo úraz nosa, až do zahojenia.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obsah tejto časti nebol zmenený v porovnaní s obsahom, ktorý je schválený vo väčšine krajín, aj keď znenie bolo v niektorých prípadoch zmenené tak, aby sa dosiahla harmonizácia.

Uvádza sa zmienka o imunosupresívnom účinku kortikosteroidov a riziku vystavenia pacientov určitým infekciám (napr. ovčím kiahňam, osýpkam) a o význame porady s lekárom, ak nastane takéto vystavenie.

Mometazón furoát sa neodporúča používať v prípade perforácie nosovej prepážky (informácia o hlásených prípadoch perforácie nosovej prepážky je uvedená v časti 4.8). V tejto časti, ako aj v časti 4.8 je tiež uvedený vyšší výskyt epistaxy pozorovaný v klinických štúdiách. Táto časť okrem toho obsahuje upozornenie na prítomnosť pomocnej látky benzalkóniumchlorid, ktorá môže zapríčiniť podráždenie nosa.

Je tiež uvedená časť o systémových účinkoch kortikosteroidov vrátane hlásení zvýšeného vnútroočného tlaku po použití intranazálnych kortikosteroidov. Okrem toho je zdôraznená potreba súbežnej vhodnej ďalšej liečby na ďalšie zmiernenie iných ako nosových symptómov, najmä očných symptómov.

Tiež sa odporúča pravidelné sledovanie účinku na rast pri predĺženej liečbe nazálnymi kortikosteroidmi v pediatrickej populácii.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Je uvedený odkaz na klinickú interakčnú štúdiu, ktorý sa uskutočnila s loratadínom, v ktorej sa nepozorovali žiadne interakcie.

V súvislosti s používaním systémových kortikosteroidov je uvedený krížový odkaz na časť 4.4.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pod nadpismi Gravidita a Laktácia, považoval výbor CHMP za prijateľné.

Časť pod nadpisom Fertilita bola zmenená tak, že uvádza len relevantné závery z neklinických štúdií toxicity v súlade s aktuálnym usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Výrok, že nie sú známe žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, výbor CHMP považoval za prijateľný.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Štruktúra časti 4.8 bola zmenená podľa návrhu výboru CHMP, aby sa zlepšila zrozumiteľnosť a pre súlad so vzorovým dokumentom QRD a usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku. Nežiaduce udalosti boli uvedené nezávisle od indikácie a zahŕňali všetky údaje (spojené) v tabuľkovom formáte.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Uvádza sa, že predávkovanie pravdepodobne nebude vyžadovať žiadnu liečbu, iba pozorovanie, keďže systémová biologická dostupnosť mometazón furoátu je < 1 %. Inhalačné alebo perorálne podávanie nadmerných dávok kortikosteroidov však môže viesť k supresii funkcie HPA osi.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Táto časť navrhnutého súhrnu charakteristických vlastností lieku obsahuje informácie o mechanizme účinku mometazón furoátu a jeho farmakodynamických účinkoch u pacientov so sezónnou alergickou nádchou.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Nasonex Nasal Spray a súvisiace názvy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre sezónnu a celoročnú alergickú nádchu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Informácie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, sú uvedené pod nadpismi Absorpcia, Distribúcia, Biotransformácia a Eliminácia a výbor CHMP ich považoval za prijateľné spolu s odporúčanými zmenami.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

V tejto časti sú opísané účinky mometazón furoátu súvisiace s kortikosteroidmi, ktoré sa pozorovali v štúdiách na zvieratách.

Mometazón furoát nemá androgénny, antiandrogénny, estrogénny ani antiestrogénny účinok. Nepreukázali sa žiadne toxikologické účinky typické pre mometazón furoát.

Písomná informácia pre používateľa

Zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku sa odzrkadlili tiež v písomnej informácii pre používateľa (ak sú relevantné pre používateľa) a boli schválené výborom CHMP.

Získané výsledky skúšania užívateľmi v rámci postupu pre zmenu UK/H/0196/001/II/032, ktoré boli predložené ako povinné na predĺženie platnosti povolenia (MRP) a boli schválené v januári 2009, výbor CHMP považoval za prijateľné.

Nasonex je nazálny prípravok na topické použitie a obsahuje benzalkóniumchlorid. Keďže množstvo benzalkóniumchloridu 0,02 mg na jeden vstrek je väčšie ako prahová hodnota 10 mikrogramov /podanú dávku, výrok, že Nasonex obsahuje benzalkóniumchlorid, ktorý môže zapríčiniť podráždenie nosa, uvedený v písomnej informácii pre používateľa, je v súlade s usmernením pre pomocné látky uvedené na štítku a v písomnej informácii pre používateľa (2003).

Odôvodnenie zmeny v povolení (povoleniach) na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal na vedomie predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely v častiach týkajúcich sa terapeutických indikácií, dávkovania a spôsobu podávania pre liek Nasonex a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- výbor preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh z existujúcich klinických a neklinických štúdií a skúsenosti s liekom Nasonex a súvisiace názvy po uvedení na trh, nahlásené držiteľom povolenia na uvedenie na trh, ktoré odôvodňujú navrhnutú harmonizáciu informácií o výrobku,
- výbor súhlasil s harmonizáciou súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa, ktorú navrhol a o ktorej diskutoval držiteľ povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre liek Nasonex a súvisiace názvy (pozri prílohu I).