

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Nasonex in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilna učinkovina v zdravilu Nasonex, mometazonfuroat monohidrat, je sintetični 17-heterociklični kortikosteroid s protivnetnim delovanjem. Zdravilo Nasonex 50 µg pršilo za nos je ročni razpršilnik z določenim odmerkom, ki vsebuje vodno suspenzijo mometazonfuroat monohidrata, enakovredno 0,05 % m/m mometazonfuroata, v vodnem mediju, ki vsebuje glicerol, mikrokristalno celulozo in natrijevo karboksimetil celulozo, natrijev citrat, citronsko kislino, benzalkonijev klorid in polisorbat 80.

Zdravilo Nasonex je odobreno v naslednjih državah članicah EU: v Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Češki republiki, na Danskem, v Estoniji, na Finskem, v Franciji, Nemčiji, Grčiji, na Madžarskem, Irskem, v Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, na Malti, Nizozemskem, Poljskem, Portugalskem, v Romuniji, na Slovaškem, v Sloveniji, Španiji, na Švedskem in v Združenem kraljestvu ter na Islandiji in Norveškem.

Zdravilo Nasonex trenutno ni odobreno na Cipru.

Zdravilo je bilo v 16 evropskih državah odobreno po nacionalnem postopku in v 13 državah članicah po postopku z medsebojnim priznavanjem, v katerem je bila referenčna država članica Združeno kraljestvo.

Zaradi različnih odločitev, ki so jih države članice na nacionalni ravni sprejele v zvezi z odobritvijo zdravila Nasonex in povezanih imen, je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave razlik med odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila za zgoraj navedeno zdravilo in uskladitve povzetkov po vsej EU.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je kot podlago za uskladitev informacij o zdravilu predlagal informacije o zdravilu iz postopka z medsebojnim priznavanjem, ki jih podpirajo razpoložljivi podatki o učinkovitosti in varnosti.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomov rinitisa

- Sezonski alergijski rinitis

Da bi dokazali učinkovitost mometazonfuroata, so izvedli šest študij pri 2544 bolnikih s sezonskim alergijskim rinitisom, ki so bili randomizirani tako, da so prejeli zdravljenje z mometazonfuroatom, placebom ali aktivno kontrolno snovjo. Štiri od šestih študij so združili, rezultati bolnikovih dnevnikov pa so pokazali, da so se simptomi v prvih 2 tednih zdravljenja z mometazonfuroatom zmanjšali za 33 % glede na izhodišče, v primerjavi s 15 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Povprečne ocene vseh nosnih simptomov, ki so jih podali zdravniki, so ob vseh obiskih pokazale večje zmanjšanje simptomov pri uporabi mometazonfuroata (za 36 do 62 %) v primerjavi s placebom (za 22 % do 48 %).

- Celoletni rinitis

Na podlagi devetih študij iz prvotnega programa študij pri celoletnem rinitisu je bila indikacija celoletni rinitis v državah v postopku z medsebojnim priznavanjem odobrena leta 1997, v drugih zadevnih državah članicah pa med letoma 1997 in 1998. Kasneje so izvedli študijo Q97-921, v kateri so posebej proučevali osebe s celoletnim nealergijskim rinitisom in ki je pokazala pozitivne

rezultate, na podlagi katerih je bila indikacija celoletni nealergijski rinitis maja 2000 odobrena na Švedskem.

Navedene študije podpirajo predlagano indikacijo za simptomatsko zdravljenje rinitisa (sezonskega alergijskega in celoletnega) pri odraslih.

Pediatrična populacija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil informacije o pediatričnem programu in rezultate študij (v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo). Skupni odziv v smislu izboljšanja od izhodišča, ki so ga zabeležili pri podskupinah otrok, starih od 3 do 5 let in od 6 do 11 let, je bil podoben. Obstajajo torej dokazi o učinkovitosti pri starostni skupini od 3–5 let, prav tako pa s farmakološkega vidika ni pričakovati razlik v učinkovitosti pri triletnikih v primerjavi s šestletniki. Odbor CHMP je zato menil, da je uporaba mometazonfuroata pri celoletnem rinitisu pri otrocih, starih več kot 3 leta, kot jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, sprejemljiva.

Preventivno zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa

Predloženi sta bili dve randomizirani multicentrični klinični študiji iz dokumentacije iz postopka z medsebojnim priznavanjem, v katerih so mometazonfuroat dajali bolnikom, ki so že kdaj imeli sezonski alergijski rinitis. Ocenjeno je bilo, da predloženi študiji ne podpirata preventivnega zdravljenja sezonskega alergijskega rinitisa, ker podatki, predloženi za to indikacijo, niso prepričljivo opredelili primerne časovne točke za začetek zdravljenja, saj zgodnjega začetka zdravljenja niso primerjali z začetkom zdravljenja ob nastopu simptomov. Mometazonfuroat začne pri bolnikih z alergijskimi simptomi hitro učinkovati, zato bi bil učinek, opažen po preventivnem zdravljenju (kot je opredeljen v študijah), lahko povezan z učinkom zdravljenja v okviru splošne indikacije rinitisa. Odbor CHMP zato indikacije za preventivno zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa ni odobril. Namesto tega so v poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključili besedilo s pojasnilom, da je zdravljenje pri bolnikih, ki so že kdaj imeli zmerne do hude simptome sezonskega alergijskega rinitisa, včasih treba začeti nekaj dni pred pričakovanim začetkom sezone alergij.

Nosna polipoza

V podporo indikaciji za zdravljenje nosne polipoze so obravnavali dve 4-mesečni randomizirani s placebom kontrolirani dvojno slepi multicentrični preskušnji z vzporednima skupinama za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila ter opazovalno študijo spremljanja brez zdravljenja, v katerih so raziskovali dva odmerka mometazonfuroata v primerjavi s placebom (200 µg enkrat na dan in dvakrat na dan) pri skupno 664 osebah, od katerih so jih 441 zdravili z mometazonfuroatom. Odbor CHMP je indikacijo za zdravljenje nosne polipoze odobril.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je odločil, da v predlagani usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila ne bo vključil indikacije za preprečevanje ponovnega pojava nosne polipoze po funkcionalni endoskopski operaciji sinusov, ki je odobrena samo na Švedskem.

Zdravljenje akutnega sinusitisa

Dve študiji, v katerih so raziskovali sinusitis, ter rezultati in analiza dodatne študije (A2-3852), izvedene za oceno klinične pomembnosti opaženega obsega učinka zdravljenja, so pokazali, da klinična pomembnost podatkov, pridobljenih v teh študijah v zvezi s predlagano indikacijo, ni bila dokazana. Odbor CHMP zato indikacije za zdravljenje akutnega sinusitisa ni odobril.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Na podlagi 19 študij II. in III. faze, izvedenih z uporabo mometazonfuroata pri mladostnikih in odraslih, je bil za standardni klinični odmerek za mladostnike/odrasle izbran skupni odmerek 200 µg enkrat na dan, ki se lahko titrira do največjega skupnega dnevnega odmerka 400 mg.

Začetni odmerek za rinitis in nosne polipe je 100 µg enkrat na dan v vsako nosnico (skupni dnevni odmerek 200 µg). V primeru nezadostnega odziva je bilo predlagano povečanje odmerka na 100 µg dvakrat na dan v vsako nosnico (skupni dnevni odmerek 400 µg), kar je odobreno v večini držav članic.

Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli zmerne do hude simptome sezonskega alergijskega rinitisa, je včasih priporočljivo zdravljenje z mometazonfuroatom začeti nekaj dni pred pričakovanim začetkom sezone pojavljanja cvetnega prahu.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nasonex pršilo za nos nista bili dokazani pri:

- otrocih, mlajših od 3 let, pri sezonskem alergijskem rinitisu in celoletnem alergijskem rinitisu;
- otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, pri nosni polipozi.

Besedilo poglavja 4.2 je bilo revidirano in usklajeno z zahtevami za pregled kakovosti dokumentov.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

V skladu z veljavnimi smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila je bila predlagana znana preobčutljivost za zdravilno učinkovino mometazonfuroat ali katero koli pomožno snov.

Mometazonfuroat je kontraindiciran ob nezdravljeni lokalizirani okužbi, kot je herpes simpleks, ki se pojavi tudi na nosni sluznici, ter pri bolnikih, ki so pred kratkim imeli operacijo ali poškodbo nosu, dokler celjenje ni končano, saj imajo kortikosteroidi zaviralni učinek na celjenje ran.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebina tega poglavja je ostala enaka, kot je odobrena v večini držav, so pa besedilo v določenih primerih nekoliko spremenili, da bi ga uskladili.

Omenjeni so zaviralni učinki kortikosteroidov na imunsko odzivnost in tveganje za izpostavljenost bolnikov določenim okužbam (npr. noricam ali ošpicam) ter pomembnost posveta z zdravnikom, če do takšne izpostavljenosti pride.

Uporaba mometazonfuroata ni priporočljiva v primeru perforacije nosnega pretina (informacije o prijavljenih primerih perforacije nosnega pretina so navedene v poglavju 4.8). Prav tako je v tem poglavju in poglavju 4.8 omenjena večja incidenca epistakse, opažena v kliničnih študijah. Poleg tega to poglavje vsebuje opozorilo glede prisotnosti pomožne snovi benzalkonijevega klorida, ki lahko povzroči draženje nosu.

Omenjeno je tudi poglavje o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s poročili o zvišanem očesnem tlaku po uporabi intranazalnih kortikosteroidov. Poudarjena je tudi potreba po sočasni uporabi ustreznega dodatnega zdravljenja za dodatno lajšanje simptomov, ki niso povezani z nosom, zlasti očesnih simptomov.

Prav tako je priporočeno, da se med daljšim zdravljenjem z nosnimi kortikosteroidi redno spremlja vpliv na rast pri pediatrični populaciji.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Omenjena je klinična študija medsebojnega delovanja, izvedena z loratadinom, v kateri niso poročali, da bi opazili kakšno medsebojno delovanje.

Naveden je tudi sklic na poglavje 4.4 v zvezi z uporabo s sistemskimi kortikosteroidi.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Odbor CHMP je menil, da je besedilo, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal za podpoglavji „Nosečnost“ in „Dojenje“, sprejemljivo.

Poglavje „Plodnost“ je bilo spremenjeno, tako da sedaj vsebuje samo pomembne zaključke iz predkliničnih študij o toksičnosti v skladu z veljavnimi smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Odbor CHMP je menil, da je navedba, da zdravilo nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, sprejemljiva.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Poglavje 4.8 je bilo preoblikovano tako, kot je predlagal odbor CHMP, da bi izboljšali berljivost in upoštevali predlogo za pregled kakovosti dokumentov ter smernice za povzetek glavnih značilnosti zdravila. Neželeni učinki so bili predstavljeni neodvisno od indikacije, pri čemer so bili vsi podatki (združeni) predstavljeni v obliki ene same razpredelnice.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Navedeno je, da ni verjetno, da bi bilo ob prevelikem odmerjanju poleg opazovanja potrebno kakršno koli zdravljenje, saj je sistemska biološka uporabnost mometazonfuroata < 1 %. Vendar pa vdihavanje ali peroralno dajanje prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko povzroči zaviranje delovanja osi hipotalamus–hipofiza–nadledvični žlezi.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

To poglavje predlaganega povzetka glavnih značilnosti zdravila vsebuje informacije o mehanizmu delovanja mometazonfuroata in njegovih farmakodinamičnih učinkih pri bolnikih s sezonskim alergijskim rinitisom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Nasonex pršilo za nos in povezanimi imeni za vse podskupine pediatrične populacije za sezonski in celoletni alergijski rinitis (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Informacije, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila, so navedene pod naslovi absorpcija, porazdelitev, biotransformacija ter izločanje in jih je odbor CHMP ocenil kot sprejemljive ob upoštevanju priporočenih sprememb.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

V tem poglavju so opisani učinki mometazonfuroata, ki jih povezujemo z glukokortikoidi in so jih opazili v študijah na živalih.

Mometazonfuroat nima androgenih, antiandrogenih, estrogenskih ali antiestrogenskih učinkov. Prav tako niso dokazali nobenih toksikoloških učinkov, ki bi bili značilni za izpostavljenost mometazonfuroatu.

Navodilo za uporabo

Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so pomembne za uporabnika, so bile vključene tudi v navodilo za uporabo in odobrene s strani odbora CHMP.

Odbor CHMP je menil, da so rezultati preverjanja berljivosti v okviru vloge za spremembo UK/H/0196/001/II/032, predloženi na osnovi zaveze za podaljšanje dovoljenja v postopku z medsebojnim priznavanjem in odobreni januarja 2009, sprejemljivi.

Zdravilo Nasonex je nosni pripravek za topično uporabo in vsebuje benzalkonijev klorid. Ker je količina benzalkonijevega klorida – 0,02 mg ob enem vpihu – večja od mejne vrednosti 10 mikrogramov/oddani odmerek, je bila v navodilo za uporabo vključena navedba, da zdravilo Nasonex vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje nosu, v skladu s smernicami za pomožne snovi pri označevanju in v navodilih za uporabo (2003).

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil ugotovljena neskladja med poglavji o terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinu uporabe zdravila Nasonex in povezanih imen ter tudi preostalimi poglavji povzetka glavnih značilnosti zdravila;
- odbor je pregledal predložene podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom iz obstoječih kliničnih in predkliničnih študij ter podatke o izkušnjah z zdravilom Nasonex in povezanimi imeni iz obdobja trženja, ki jih je navedel imetnik dovoljenja za promet in ki utemeljujejo predlagano uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor se je strinjal z usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem in navodilom za uporabo, ki jih je predlagal in obravnaval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo podani v Prilogi III za zdravilo Nasonex in povezana imena (glejte Prilogo I).