

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Nasonex och associerade namn (se bilaga I)

Den aktiva substansen i Nasonex, mometasonfuroatmonohydrat, är en syntetisk, 17-heterocyklisk kortikosteroid med antiinflammatorisk effekt. Nasonex nässpray 50 µg är en manuell pumpspray med uppmätt dos innehållande en vattenlösning av mometasonfuroatmonohydrat motsvarande 0,05 procent w/w mometasonfuroat; i ett vattenmedium innehållande glycerin, mikrokristallin cellulosa och natriumkarboximetylcellulosa, natriumcitrat, citronsyra, benzalkoniumklorid och polysorbat 80.

Nasonex läkemedel är registrerade i följande medlemsstater i EU: Belgien, Bulgarien, Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike samt i Island och Norge.

Nasonex läkemedel är för närvarande inte registrerat i Cypern.

Det godkändes i enlighet med nationellt förfarande i 16 europeiska länder och enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande i 13 medlemsstater, med Storbritannien som referensmedlemsstat.

På grund av de olika nationella beslut som medlemsstaterna fattat om godkännandet av Nasonex och associerade namn, underrättade Europeiska kommissionen EMA om en officiell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnader mellan de godkända produktresuméerna för detta läkemedel och därmed harmonisera produktresuméerna inom EU.

Produktresumé

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog nuvarande förfarande för ömsesidigt erkännande och produktinformation, som stöds av de tillgängliga effekt- och säkerhetsuppgifterna, som grund för den harmoniserade produktinformationen.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Behandling av symtom på rinit

- Säsongsbunden allergisk rinit

Sex studier utfördes för att påvisa effekten av mometasonfuroat hos 2 544 patienter med säsongsbunden allergisk rinit som randomiserats för behandling med mometasonfuroat, placebo eller aktiv kontroll. Av de sex studierna var fyra poolade, och patientdagboksresultaten visade en minskning från baseline på 33 procent jämfört med 15 procent hos placebobehandlade patienter under de två första veckornas behandling med mometasonfuroat. De genomsnittliga värdena för läkares utvärdering av totala nasala symtom visade sig minska mer för mometasonfuroat vid samtliga besök (mellan 36 och 62 procent) än med placebo (mellan 22 procent och 48 procent).

- Perenn rinit

Baserat på de nio studierna i det ursprungliga programmet för perenn rinit godkändes indikationen perenn rinit för länder med förfarandet för ömsesidigt erkännande år 1997, och av de övriga berörda medlemsstaterna mellan 1997 och 1998. Senare slutfördes en studie, Q97-921, som specifikt undersökte personer med perenn icke-allergisk rinit (PNAR) vilken gav ett positivt resultat, med följden att en indikation för PNAR beviljades i maj 2000 i Sverige.

Dessa studier stödjer den föreslagna indikationen för symtomatisk behandling av rinit (säsongsbunden allergisk och perenn) hos vuxna.

Pediatrisk population

Information om det pediatrika programmet och studieresultaten (effekt och säkerhet) har lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning. Den totala responsen i form av förbättring från baseline visade sig överensstämma mellan undergrupperna 3- till 5-åringar och 6- till 11-åringar. Det finns därför stöd för effekt i åldersgruppen 3-5-åringar, och ingen skillnad i effekt förväntas hos en 3-åring jämfört med en 6-åring ur ett farmakologiskt perspektiv. Användningen av mometasonfuroat vid perenn rinit hos barn över 3 års ålder ansåg därför CHMP vara godtagbar såsom denna föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning.

Profylax av säsongsbunden allergisk rinit

Hänvisning har gjorts till två randomiserade kliniska multicenterstudier från handlingarna till förfarandet för ömsesidigt erkännande, där mometasonfuroat administrerades till patienter med anamnes på säsongsbunden allergisk rinit. De inlämnade studierna anses inte ge stöd för profylax av säsongsbunden allergisk rinit, eftersom de inlämnade uppgifterna för denna indikation inte är entydiga när det gäller den lämpliga tidpunkten för behandlingsstart, med tanke på att ingen jämförelse gjordes mellan en tidig behandlingsstart och start vid tiden för symtomdebuten. Hos patienter med allergiska symtom har mometasonfuroat en snabbt insättande verkan, varför den iakttaga effekten efter profylaktisk behandling (enligt studiernas definition) kan stå i samband med en behandlingseffekt som täcks av den allmänna indikationen för rinit. Därför godtog inte CHMP indikationen för profylax av säsongsbunden allergisk rinit. Istället infördes text i avsnitt 4.2 i produktresumén för att tydliggöra att behandlingen kan behöva inledas några dagar före den förväntade början av allergisäsongen hos patienter med anamnes på måttliga till allvarliga symtom på säsongsbunden allergisk rinit.

Näspolypos

Två 4-månaders randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda, multicenter, behandlingsstudier av effekt och säkerhet i parallellgrupper samt en observationell uppföljningsstudie utan behandling har diskuterats till stöd för indikationen för behandling av näspolypos, där två doser mometasonfuroat jämfört med placebo (200 µg per dag och två gånger dagligen) undersöktes hos sammanlagt 664 patienter, av vilka 441 behandlades med mometasonfuroat. Indikationen för behandling av näspolypos godtog av CHMP.

Innehavaren av godkännande för försäljningar har valt att inte ta med indikationen för förebyggande av återkomst av näspolyper efter funktionell endoskopisk sinusoperation (FESS) i den föreslagna harmoniserade produktresumén, som bara är godkänd i Sverige.

Behandling av akut sinusit

Två studier som undersökte sinusit samt resultaten och analysen av ytterligare en studie (A2-3852) som utfördes för att bedöma den kliniska relevansen av den iakttaga effektstorleken av behandlingen visade att den kliniska relevansen av de genererade uppgifterna i dessa studier när det gäller den föreslagna indikationen inte hade fastställts. Därför godtog inte CHMP indikationen för behandling av akut sinusit.

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringssätt

Baserat på 19 slutförda fas II- och III-studier med mometasonfuroat hos ungdomar och vuxna, valdes en total dos på 200 µg en gång dagligen som klinisk standarddosering för ungdomar/vuxna, med tillåten dositering upp till en maximal daglig total dos på 400 µg.

Den initiala dosen för rinit och näspolyper är 100 µg en gång dagligen i varje näsborre (total daglig dos på 200 µg). Vid otillräckligt svar har som i de flesta medlemsstater föreslagits en dosökning till 100 µg två gånger dagligen i varje näsborre (total daglig dos på 400 µg).

Hos patienter med anamnes på måttliga till allvarliga symtom på säsongsbunden allergisk rinit, rekommenderas det att mometasonfuroat kan behöva inledas några dagar före den förväntade början av pollensäsongen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Nasonex nässpray har inte fastställts hos:

- barn under 3 års ålder med säsongsbunden allergisk rinit och perenn allergisk rinit,
- barn och ungdomar under 18 års ålder med näspolypos.

Texten i avsnitt 4.2 är reviderad och anpassad till kraven för kvalitetsgranskning av dokument (QRD).

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mometasonfuroat, eller mot något hjälpämne har föreslagits i enlighet med den aktuella riktlinjen för produktresuméer.

Mometasonfuroat är kontraindicerat i närvaro av obehandlad lokaliserad infektion såsom herpes simplex, med inblandning av näslemhinnan, samt hos patienter som nyligen genomgått kirurgi eller trauma i näsan fram till läkning har skett på grund av den hämmande effekten av kortikosteroider på sårhäkning.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

Innehållet i detta avsnitt har inte ändrats från vad som godkänts i de flesta länder även om ordalydelsen i vissa fall ändrats för att harmonisering ska uppnås.

Kortikosteroiders immunsuppressiva effekter tas upp liksom risken av att patienter exponeras för vissa infektioner (t.ex. vattkoppor, mässling), samt vikten av att få läkarhjälp vid sådan exponering.

Mometasonfuroat rekommenderas inte för användning vid perforation av nässeptum (information om de rapporterade fallen av perforation av nässeptum finns i avsnitt 4.8). Den högre incidensen av epistaxis som setts i kliniska studier tas också upp i detta avsnitt samt i avsnitt 4.8. Dessutom innehåller detta avsnitt en varning om innehållet av hjälpämnet benzalkoniumklorid, som kan orsaka näsirritation.

Ett avsnitt om kortikosteroiders systemiska effekter, inräknat rapporter om ökat intraokulärt tryck efter användning av intranasala kortikosteroider, har även tagits upp. Dessutom betonas behovet av samtidig användning av lämplig kompletterande behandling för ytterligare lindring av icke-nasala symtom, särskilt okulära symtom.

Det rekommenderas också att effekten på tillväxt i den pediatrika populationen regelbundet övervakas vid långvarig behandling med nasala kortikosteroider.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hänvisning görs till en klinisk interaktionsstudie som utfördes med loratadin där inga interaktioner rapporterades ha observerats.

En korshänvisning görs till avsnitt 4.4 för användning med systemiska kortikosteroider.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Den ordalydelse som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog under rubrikerna "Graviditet" och "Amning" ansågs godtagbar av CHMP.

Avsnittet om "Fertilitet" ändrades till att endast innefatta de relevanta slutsatserna från icke-kliniska toxicitetsstudier i enlighet med aktuell riktlinje för produktresuméer.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påståendet att det inte finns några kända effekter på bilkörning eller användning av maskiner ansågs godtagbart av CHMP.

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

Avsnitt 4.8 omstrukturerades enligt CHMP:s förslag för ökad läsbarhet och överensstämmelse med QRD-mallen och riktlinjen för produktresuméer. Önskade händelser presenterades oberoende av indikationen där alla data (poolade) visades i ett enda tabellformat.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Eftersom mometasonfuroats systemiska biotillgänglighet är < 1 procent anges det som osannolikt att överdosering kräver någon annan behandling än observation. Inhalation eller oral administrering av för höga kortikosteroiddoser kan dock leda till hämning av HPA-axelns funktion.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

I detta avsnitt i den föreslagna produktresumén finns information om verkningsmekanismen för mometasonfuroat och dess farmakodynamiska effekter hos patienter med säsongsbunden allergisk rinit.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har gjort avkall på kravet att skicka in studieresultaten för Nasonex nässpray och associerade namn för alla undergrupper av den pediatrika populationen vid säsongsbunden och perenn allergisk rinit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Den information som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för detta avsnitt i produktresumén listades under rubrikerna absorption, distribution, biotransformation och elimination, vilket ansågs godtagbart av CHMP, med de rekommenderade ändringarna.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

I detta avsnitt beskrivs de glukokortikoidrelaterade effekterna av mometasonfuroat som setts i djurstudier.

Mometasonfuroat saknar androgen, antiandrogen, östrogen eller antiöstrogen aktivitet. Inga toxikologiska effekter som är unika för exponeringen för mometasonfuroat påvisades.

Bipacksedel

Ändringarna i produktresumén, när de är relevanta för användaren, har även återgetts i bipacksedeln och avtalats med CHMP.

Resultaten från användartesterna i ändring UK/H/0196/001/II/032, som lämnades in som ett åtagande till förnyelse i förfarandet för ömsesidigt erkännande och godkändes i januari 2009, ansågs godtagbara av CHMP.

Nasonex är en nasal beredning för utvärtes bruk och innehåller benzalkoniumklorid. Eftersom mängden benzalkoniumklorid – 0,02 mg per spraypuff – överskrider tröskeln 10 mikrogram /tillförd dos har en anmärkning om att Nasonex innehåller benzalkoniumklorid, som kan orsaka näsirritation, lagts in i bipacksedeln i enlighet med "Guideline on Excipients" (riktlinjen om hjälpämnen) i märkningen och bipacksedeln (2003).

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet / godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Nasonex och associerade namn vad gäller avsnitten behandlingsindikationer, dosering och administreringssätt samt de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén granskade de uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in från de befintliga kliniska och icke-kliniska studierna samt erfarenheten efter godkännande för försäljning med Nasonex och associerade namn såsom rapporterats av innehavaren av godkännande för försäljning, vilka styrker den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén har godtagit den harmoniserade produktresumén, märkningen och bipacksedeln som föreslagits och diskuterats av innehavaren av godkännande för försäljning.

CHMP har därför rekommenderat ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Nasonex och associerade namn (se bilaga I).