



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Mometason PannonPharma

**50 mikrogramm/adag szuszpenziós orr-
spray**

(mometazon-furoát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: PannonPharma Kft.

Kelt: 2017. szeptember 26.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia.....	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	15
IV.2 Farmakokinetika.....	15
IV.3 Farmakodinámia.....	15
IV.4 Klinikai hatásosság.....	16
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	16
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	16
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PannonPharma Kft.

A készítmény hatóanyaga: kifűjt adagonként 50 mikrogramm mometazon-furoát (mometazon-furoát monohidrát formájában).

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, karmellóz-nátrium, glicerin, nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, benzalkónium-klorid és tisztított víz.

A Mometason PannonPharma szuszpenziós orrspray porlasztó feltéttel és pumpával lezárt, fehér színű műanyag (HDPE) tartályba töltve, dobozban kerül forgalomba. Egy darab tartály 60 vagy 140 kifűjtható adagot tartalmaz.

A Mometason PannonPharma orrspray hatóanyaga a „kortikoszteroidok” nevű gyógyszercsoporthoz tartozik. Az orrba permetezéskor a mometazon-furoát csökkenti az orrnyálkahártyagyulladást (a duzzanatot és az orr irritációját), így enyhíti a tüsszögést, a viszketést, az orrdugulást és az orrfolyást.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Mometason PannonPharma orrspray?

Szénanátha és perenniális rinitisz

A Mometason PannonPharma orrspray a szénanátha (más néven szezonális allergiás rinitisz - orrnyálkahártya-gyulladás) és perenniális rinitisz (egész évben jelentkező orrnyálkahártya-gyulladás) kezelésére szolgál felnőtteknél, valamint 3 éves és ennél idősebb gyermekeknél.

A szénanátha, ami az év bizonyos időszakaiban jelentkezik, a fák, fűvek, gyomok pollenjeire, valamint a penészgombák és gombák belélegzett spóráira adott allergiás reakció.

A perenniális rinitisz egész évben jelentkező orrnyálkahártya-gyulladás, és a tüneteit számos dologra való érzékenység okozhatja; ezek közé tartozik a házior-atka, az állati szőrök (vagy korpa), a madártollak és bizonyos ételek. A Mometason PannonPharma orrspray csökkenti a duzzanatot és az orr irritációját, így enyhíti a szénanátha vagy a perenniális rinitisz által okozott tüsszögést, viszketést, orrdugulást és orrfolyást.

Orrpolipok

A Mometason PannonPharma orrspray orrpolipok kezelésére is alkalmas 18 évesnél idősebb felnőtteknél.

Az orrpolipok az orr nyálkahártyájának kicsiny kinövései, melyek általában mindkét orrüregben megjelennek. A Mometason PannonPharma orrspray csökkenti az orrnyálkahártya-gyulladást, ezáltal fokozatosan csökkenti az orrpolipok méretét, így csökkenti az orrdugulás-érzést, ami befolyásolhatja az orron át történő légzést.

Tudnivalók a Mometason PannonPharma orrspray alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Mometason PannonPharma orrspray-t:

- aki allergiás (túlérzékeny) a mometazon-furoátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- aki kezeletlen orrüregi fertőzésben szenved. A Mometason PannonPharma orrspray alkalmazása az orr kezeletlen fertőzése, mint pl. herpesz esetén súlyosbíthatja a fertőzést. Az orrspray alkalmazása előtt meg kell várni, amíg elmúlik a fertőzés,
- akinek a közelmúltban orrsérülése volt vagy orrüregi műtétet végeztek nála. Ezekben az esetekben csak a sérülés/műtéti seb teljes gyógyulása után szabad használni az orrspray-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mometason PannonPharma orrspray alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát:

- akinek tuberkulózisa van vagy volt valaha;
- aki valamilyen fertőzésben szenved;
- aki más kortikoszteroid-tartalmú gyógyszert is használ, akár szájon át, akár injekcióban;
- aki cisztás fibrózisban szenved.

Beszéljen kezelőorvosával, aki Mometason PannonPharma orrspray-t alkalmaz, és az alábbiak érvényesek reá:

- az immunrendszere nem működik megfelelően (pl. csökkent a fertőzésekkel szembeni ellenálló képessége) és olyan személlyel került érintkezésbe, aki kanyaróban vagy bárányhimlőben szenved. Kerülni kell az érintkezést olyan személlyel, aki ilyen fertőzésben szenved;
- orrüregi fertőzése vagy torokgyulladása van;
- több hónapja vagy régebben használja a gyógyszert;
- régóta fennáll az irritáció az orrában vagy a torkában.

A kortikoszteroid orrspray-k alkalmazásakor – különösen a nagy dózisban, hosszú ideig végzett kezelés során – mellékhatások léphetnek fel, mivel a gyógyszer felszívódik a szervezetben.

Aki szemviszketést vagy szemirritációt tapasztal, annak a kezelőorvosa más kezelés alkalmazását javasolhatja a Mometason PannonPharma orrspray helyett.

Gyermekek és serdülők

A kortikoszteroid orrspray-k alkalmazásakor – különösen a hosszú távú, nagy dózisú kezelés során – bizonyos mellékhatások léphetnek fel, pl. gyermeknél lelassulhat a növekedés. Ezért gyermekeknél orron keresztül alkalmazott, hosszú távú kortikoszteroid-kezelés esetén javasolt a testmagasság rendszeres ellenőrzése. Amennyiben változás észlelhető, azonnal értesíteni kell a gyermek kezelőorvosát.

Egyéb gyógyszerek és a Mometason PannonPharma orrspray

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Aki szájon át vagy injekcióban más kortikoszteroidot is használ allergia miatt, kezelőorvosa a Mometason PannonPharma orrspray-kezelés kezdetekor annak abbahagyását javasolhatja. A szájon át szedett vagy injekcióban alkalmazott kortikoszteroidok abbahagyásakor egyes betegeknél mellékhatások, pl. ízületi vagy izomfájdalom, gyengeség vagy depresszió jelentkezhet. Az orrspray alkalmazását azonban ilyenkor is folytatnia kell. Az is előfordulhat, hogy újabb allergiás jelenségek jelentkeznek, például viszketés, könnyezés vagy a bőrön piros, viszkető foltok. Akinél kialakulnak ezek a tünetek, és problémát okoznak, keresse fel kezelőorvosát.

Termékenység, terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A mometazon-furoát orrspray terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Nem ismert, hogy a mometazon-furoát kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mometazon-furoát orrspray gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásairól nincs információ.

A Mometason PannonPharma orrspray benzalkónium-kloridot tartalmaz

A Mometason PannonPharma orrspray benzalkónium-kloridot tartalmaz, amely nyálkahártya-irritációt okozhat.

Hogyan kell alkalmazni a Mometason PannonPharma orrspray-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell alkalmazni. Nem használható az orrspray a kezelőorvos által előírt adagnál nagyobb mennyiségben, több alkalommal vagy hosszabb ideig.

Szénanátha és perenniális rinitisz kezelése

Alkalmazása felnőtteknél és 12 évesnél idősebb gyermekeknél, serdülőknél: a szokásos adag naponta egyszer 2 befújás orrnyílásonként.

- A tünetek enyhülése után a kezelőorvos javasolhatja az adag csökkentését.
- Akinél nem mutatkozik javulás, keresse fel kezelőorvosát, aki javasolhatja az adag növelését; a maximális napi dózis orrnyílásonként 4 befújás naponta egyszer.

Alkalmazása 3-11 éves korú gyermekeknél: a szokásos adag naponta egyszer 1 befújás orrnyílásonként.

Néhány betegnél a Mometason PannonPharma orrspray az első adag után 12 órával enyhítheti a panaszokat, azonban az is előfordulhat, hogy a kezelés hatása csak 2 nap elteltével érezhető. Ezért szükséges, hogy a beteg rendszeresen alkalmazza az orrspray-t a kezelés teljes hatásának elérése érdekében.

Aki (vagy akinek a gyermeke) szénanáthában szenved, annak kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Mometason PannonPharma orrspray alkalmazását a pollenszezon indulása előtt néhány nappal kezdje el, mivel ez segíteni fog megakadályozni a szénanáthás tünetek kialakulását.

Orrpolipok

Alkalmazása 18 évesnél idősebb felnőtteknél: a szokásos kezdő adag naponta egyszer 2 befújás orrnyílásonként.

- Ha a tünetek 5-6 hét után nem javulnak, az adagot növelni lehet naponta kétszer 2 befújásra orrnyílásonként. A panaszok enyhülése után a kezelőorvos javasolhatja az adag csökkentését.
- Ha a tünetek az 5-6 héten át tartó napi kétszeri kezelés ellenére sem javulnak, fel kell venni a kapcsolatot a kezelőorvossal.

Az orrspray előkészítése a használat előtt és az orrspray használata

Mindenben követni kell a betegtájékoztatóban részletesen leírtakat!

Mit tegyen, aki véletlenül az előírtnál több Mometason PannonPharma orrspray-t alkalmazott?

Értesítse kezelőorvosát. Szteroidok alkalmazása – különösen a hosszú távú és nagy adagú kezelés – ritkán hatással lehet a hormonrendszerre. Gyermekek esetében lelassulhat a növekedés és a testi fejlődés.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a Mometason PannonPharma orrspray-t?

Aki elfelejtett alkalmazni egy adag orrspray-t, pótolja ezt mihamarabb, amint eszébe jut. Ezt követően az eredeti adagolási rend szerint folytassa a Mometason PannonPharma orrspray alkalmazását.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt abbahagyja a Mometason PannonPharma orrspray alkalmazása?

Néhány betegnél a Mometason PannonPharma orrspray az első adag után 12 órával enyhítheti a panaszokat, azonban az is előfordulhat, hogy a kezelés hatása csak 2 nap elteltével érezhető. Nagyon fontos, hogy a beteg rendszeresen alkalmazza az orrspray-t. Ne hagyja abba a kezelést, ha jobban érzi magát, anélkül hogy kezelőorvosa erre utasította volna.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Mometason PannonPharma orrspray is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Előfordulhat azonnali túlérzékenységi (allergiás) reakció a készítmény alkalmazását követően. Ezek a reakciók súlyosak lehetnek. Azonnal hagyja abba a Mometason PannonPharma orrspray alkalmazását, és kérjen sürgős orvosi segítséget, aki az alábbi tüneteket tapasztalja:

- az arc, a nyelv vagy a torok vizenyős duzzanata,
- nyelési nehezítettség,
- csalánkiütés,
- zihálás vagy nehézlégzés.

A kortikoszteroid orrspray-k nagy dózisban és hosszú időn keresztül történő alkalmazása esetén mellékhatások léphetnek fel, mivel a gyógyszer felszívódik a szervezetbe.

Egyéb mellékhatások

A legtöbb ember nem tapasztal semmilyen problémát az orrspray alkalmazásakor. Azonban néhány embernél a Mometason PannonPharma orrspray vagy más kortikoszteroid orrspray alkalmazása után jelentkezhetnek a következők mellékhatások.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egyet érinthetnek):

- fejfájás,
- tüsszögés,
- orrvérzés (nagyon gyakran előfordult, azaz 10 betegből több mint 1-et érinthetett orrpólipózis miatt orrnyílásonként napi kétszer két adag mometazon orrspray-vel kezelt betegeknél),
- orr- vagy torokfájás,
- fekélyek az orrban,
- légúti fertőzés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- megemelkedik a szem belnyomása (zöld hályog alakult ki) és/vagy szürke hályog alakul ki, ami látászavart okoz,
- károsodik a két orrlyukat elválasztó orrsövény,
- íz érzési és szaglási zavarok lépnek fel,
- zihálás vagy nehézlégzés jelentkezik.

Hogyan kell a Mometason PannonPharma orrspray-t tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! Az első felbontás után 2 hónapig használható.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. július 19-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (3) bekezdése és I. melléklet II. rész 3. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (7) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 3. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PannonPharma Kft., Magyarország.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (7) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, hibrid beadvány) került kiadásra. A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray-nek a referens gyógyszerrel való terápiás egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray (MSD) volt.

A készítmény hatóanyaga a mometazon-furoát.

Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray terápiás javallata: szezonális allergiás vagy perennialis rhinitis tüneteinek kezelésére felnőtteknek, serdülőknek és 3 éves illetve ennél idősebb gyermekeknek. Javallott még orrpolipok kezelésére 18 éves, vagy ennél idősebb felnőtteknek.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray gyógyszerkészítmény mometazon-furoát monohidrátot tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem jogalapja: hivatkozó, hibrid beadvány. A referens készítmény a Magyarországon 1998-ban engedélyezett Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray (MSD Pharma Hungary Kft.) volt. A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

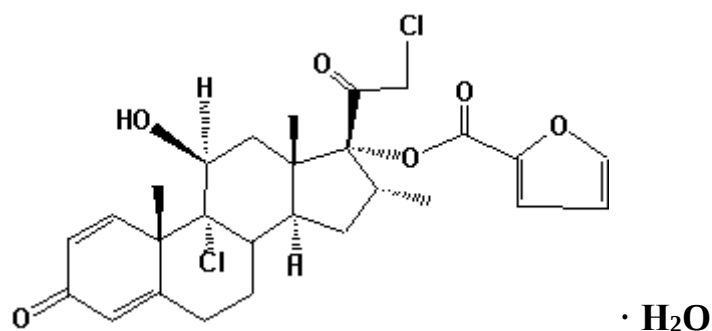
II.2 Hatóanyag

A mometazon-furoát monohidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): mometazon-furoát monohidrát

Kémiai név: 9-klór-17-(2-klóroacetyl)- 11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-6,7,8,11,12,14,15, 16-oktahidrociklopenta[a]fenantrén-3-on monohidrát

Szerkezet:



A mometazon-furoát monohidrát fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, acetonban és diklórmetánban oldódik, etanolban (96%) kevésbé oldódik.

A molekula 8 kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati Gyógyszerek bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményrendszerrel dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: leírás, oldhatóság, azonosítás, víztartalom, fajlagos forgatóképesség, izzítási maradék, nehézfém-tartalom, rokon vegyületek, hatóanyag-tartalom, részecskeméret, maradékoldószer-tartalom, mikrobiológiai tisztaság.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy tört fehér színű, átlátszatlan szuszpenzió.

Csomagolása: PP adagolópumpával és az alkalmazáshoz szükséges porlasztó feltétellel és védőkupakkal ellátott, fehér HDPE tartály.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális/referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: poliszorbát 80, benzalkónium-klorid, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, mikrokristályos cellulóz, karmellóz-nátrium, glicerín és tisztított víz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a

Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és részecskeméret-eloszlás vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. Az *in vitro* egyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték.

A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év (az első felbontás után: 2 hónap) lejáratí időt.

A készítmény legfeljebb 25°C-on tárolandó, nem fagyasztható.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A mometazon-furoát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A mometazon-furoát lokálisan alkalmazható glükokortikoid, ami szisztémásan hatástalan dózisban is kifejt lokális gyulladás gátló hatást.

Sejtenyészetekben hatásosan gátolja az IL-1, IL-5, IL-6, és a TNF-alfa szintézisét és felszabadulását, valamint a leukotrién-termelést. Ezen kívül rendkívül hatásosan gátolja humán CD4+ T-lymphocyták Th2-cytokin, IL-4 és IL-5 termelését.

III.3 Farmakokinetika

A vizes oldatként, nasalis permetben adagolt mometazon-furoát szisztémás biohasznosulása rossz.

A felszívódott mometazon-furoát nagymértékben metabolizálódik és a metabolitok a vizelettel és az epével ürülnek ki a szervezetből.

III. 4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, hibrid beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a mometazon-furoát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A mometazon-furoát lokálisan alkalmazható glükokortikoid. A beadvány referens készítménnyel való terápiás egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

Irodalmi adatok szerint a vizes oldatként, nasalis permetben adagolt mometazon-furoát szisztémás biohasznosulása $< 1\%$.

Az esetleg lenyelt és felszívódott, csekély gyógyszer mennyiség szinte teljes egészében *first-pass* metabolizmuson megy keresztül a májban.

A felszívódott mometazon-furoát nagymértékben metabolizálódik és a metabolitok a vizelettel és az epével ürülnek ki a szervezetből.

IV.3 Farmakodinámia

A mometazon-furoát lokálisan alkalmazható glükokortikoid, ami szisztémásan hatástalan dózisban is kifejt lokális gyulladás gátló hatást.

A mometazon-furoát antiallergiás és gyulladás gátló hatásai javarészt a gyulladásos mediátorok felszabadulásának gátlására vezethetők vissza. A mometazon-furoát szignifikáns mértékben gátolja a leukotriének felszabadulását az allergiás betegek leukocytáiból.

A nasalis antigén-provokációt értékelő vizsgálatok során a mometazon-furoát orrspray az allergiás reakció korai és késői szakában egyaránt gyulladás gátló hatásának bizonyult. Ezt támasztotta alá, hogy (a placebo-csoporthoz képest) csökkent a hisztaminszint és az eosinophil sejtek aktivitása, valamint a (kezelés előtti állapothoz képest) csökkent az eosinophil és neutrophil leukocytaszám, valamint a hámsejtadhéziós fehérjék koncentrációja.

A szezonális allergiás rhinitisben szenvedő betegek 28%-ánál a mometazon-furoát orrspray első dózisának alkalmazását követő 12 órán belül klinikai szempontból jelentős mértékű javulás mutatkozott. A javulás kezdetéig eltelt idő mediánja (50%) 35,9 óra volt.

IV.4 Klinikai hatásosság

A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrcsepp terápiás egyenértékűségét a választott referens készítménnyel összehasonlító klinikai vizsgálatban igazolták.

A referens készítmény a Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray (MSD) volt.

A kérelmező egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak kontrollált klinikai vizsgálatról nyújtott be eredményeket. A vizsgálatban a két mometazon-furoát tartalmú orrspray terápiás egyenértékűségét vizsgálták szezonális allergiás orrnyálkahártya-gyulladás tüneteinek enyhítésében.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek.

A vizsgálat célja volt a Mometason PannonPharma 50mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray és a Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray terápiás egyenértékűségének igazolása Total Nasal Symptom Score (TNSS) segítségével.

A statisztikai értékelés során a TNSS-ral kapott értékek által kapott AUC meghatározása trapéz-szabállyal, a teszt- és a referens-terület összehasonlítása az ekvivalencia hipotézis alapján történt.

Értékelés: a Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray készítmény alkalmazási előírásában leírtak szerint végzett kezelés eredményei alapján állítható, hogy a két kezelés között terápiás klinikai egyenértékűség áll fenn a szezonális allergiás orrnyálkahártya gyulladás tüneteinek enyhítésében, a referens készítmény alkalmazási előírásában definiált populációra vonatkozóan. Ennek alapján a Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray terápiás egyenértékűsége a referens készítménnyel bizonyítottan tekinthető.

A terápiás egyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez hibrid beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott terápiás egyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referens gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Orrsövény-perforáció. Tartós kezelésben részesülő gyermekek és serdülők növekedéssel kapcsolatos visszamaradása. Szembetegségek és szemészeti tünetek (cataracta, glaucoma, intraoculáris nyomás-fokozódás, oculáris hypertensio, chorio-retinális rendellenességek). Pszichiátriai viselkedési zavarok (pszichomotoros hiperaktivitás, alvási rendellenességek, anxietas, depresszió, agresszió).
Fontos lehetséges kockázatok	Hyperglycaemia (emelkedett vércukor-szint). Mellékvese szupresszió. Túlérzékenység (beleértve az anapylaxiás reakciót is). Fertőzésveszély csökkent immunvédekezésű betegeknél alkalmazva. A mometazon alkalmazása egyéb fertőzések fennállása esetén.
Hiányzó információ	Alkalmazása 3 év alatti betegeken. Alkalmazása terhességben és szoptatás idején.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Lokálisan ható, lokálisan alkalmazandó készítmény esetén a bioegyenértékűségi vizsgálat

elvégzése nem lehetséges, így terápiás egyenértékűségi vizsgálatot szükséges végezni. A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray és a referensként választott Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray (MSD) terápiás egyenértékűségét a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a mometazon-furoát forgalomban lévő referens készítménnyel egyenértékű készítménye.

A kért javallat: szezonális allergiás vagy perennialis rhinitis tüneteinek kezelésére felnőtteknek, serdülőknek és 3 éves illetve ennél idősebb gyermekeknek. Javallott még orropolipok kezelésére 18 éves, vagy ennél idősebb felnőtteknek.

A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray forgalomba hozatali engedélyére vonatkozó kérelem referens készítménnyel való egyenértékűsége alapozott. Lokálisan ható, lokálisan alkalmazandó készítmény esetén a bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem lehetséges, így terápiás egyenértékűségi vizsgálat szükséges. A Mometason PannonPharma 50 mikrogramm/adag szuszpenziós orrspray és a referensként választott Nasonex 0,05% szuszpenziós adagolt orrspray (MSD) terápiás egyenértékűségét a kérelmező bizonyította.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A mometazonra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: