

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nasonex und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Mometasonfuroat-Monohydrat, der Wirkstoff von Nasonex, ist ein synthetisches 17-heterozyklisches Kortikosteroid mit entzündungshemmender Wirkung. Nasonex Nasenspray 50 µg ist ein manuelles Nasendosierspray, das eine wässrige Suspension aus Mometasonfuroat-Monohydrat entsprechend 0,05 Gewichtsprozent Mometasonfuroat in einem wässrigen Medium mit Glycerin, mikrokristalliner Zellulose und Natrium-Carboxymethylcellulose, Natriumcitrat, Zitronensäure, Benzalkoniumchlorid und Polysorbat 80 enthält.

Nasonex-Arzneimittel sind in den folgenden EU-Mitgliedstaaten zugelassen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich sowie in Island und Norwegen.

Nasonex-Arzneimittel sind derzeit in Zypern nicht zugelassen.

Das Produkt wurde gemäß dem nationalen Verfahren in 16 europäischen Ländern sowie gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in 13 Mitgliedstaaten zugelassen, wobei das Vereinigte Königreich (UK) als Referenzmitgliedstaat agierte.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung von Nasonex und zugehörigen Bezeichnungen setzte die Europäische Kommission die Europäische Arzneimittel-Agentur über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für das oben genannte Produkt zu beheben und sie so innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die aktuelle Produktinformation des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, die von den verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit gestützt werden, als Basis für die harmonisierte Produktinformation vorgeschlagen.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen der Rhinitis

- Saisonale allergische Rhinitis

An insgesamt 2 544 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis, die zu einer Behandlung mit Mometasonfuroat, Placebo oder einem aktiven Kontrollpräparat randomisiert wurden, wurden sechs Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit von Mometasonfuroat zu belegen. Vier von den 6 Studien wurden gepoolt, und die Ergebnisse der Patiententagebücher zeigten in den ersten zwei Wochen der Behandlung mit Mometasonfuroat einen Rückgang seit Studienbeginn von 33 %, verglichen mit 15 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die mittleren Punktwerte bezüglich der ärztlichen Bewertungen der Gesamtheit der nasalen Symptome zeigten bei Mometasonfuroat bei allen Studienvisiten größere Rückgänge (zwischen 36 % und 62 %) als bei Placebo (22 % bis 48 %).

- Ganzjährige Rhinitis

Basierend auf den 9 Studien im ursprünglichen Studienprogramm für die ganzjährige Rhinitis wurde die Indikation für ganzjährige Rhinitis in den Ländern mit dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung im Jahr 1997 zugelassen; in den anderen betroffenen Mitgliedstaaten fand die

Zulassung zwischen 1997 und 1998 statt. Eine anschließend durchgeführte Studie mit der Bezeichnung Q97-921, die speziell an Probanden mit ganzjähriger nicht-allergischer Rhinitis (*Perennial Non-Allergic Rhinitis*, PNAR) durchgeführt wurde, zeigte ein positives Ergebnis; dies führte zur Zulassung einer Indikation für PNAR im Mai 2000 in Schweden.

Diese Studien stützen die vorgeschlagene Indikation für die symptomatische Behandlung der Rhinitis (saisonale allergische sowie ganzjährige Rhinitis) bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat Informationen zum Studienprogramm für Kinder und Jugendliche sowie die Studienergebnisse (zur Wirksamkeit und Sicherheit) vorgelegt. Das Gesamtansprechen hinsichtlich der Verbesserung seit Studienbeginn war nachweislich in der Subgruppe mit Patienten im Alter zwischen 3-5 Jahren und jener mit Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren ähnlich. Somit liegen stützende Daten für die Wirksamkeit in der Altersgruppe von 3-5 Jahren vor, und hinsichtlich der Wirksamkeit ist bei einem 3-jährigen Patienten im Vergleich zu einem 6-jährigen Patienten aus pharmakologischer Sicht kein Unterschied zu erwarten. Daher erachtete der CHMP die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Anwendung von Mometasonfuroat bei ganzjähriger Rhinitis bei Kindern im Alter über 3 Jahren als akzeptabel.

Prophylaxe saisonaler allergischer Rhinitis

Man bezog sich auf zwei klinische, randomisierte Multizenterstudien aus dem Dossier des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, in denen Mometasonfuroat Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis in der Anamnese verabreicht wurde. Die eingereichten Studien werden nicht als ausreichend erachtet, um die Prophylaxe der saisonalen allergischen Rhinitis zu stützen, da die für diese Indikation eingereichten Daten aufgrund der Tatsache, dass kein Vergleich einer frühzeitigen Behandlung mit einem Behandlungsbeginn beim Einsetzen der Symptome stattfand, hinsichtlich des angemessenen Zeitpunkts für einen Behandlungsbeginn keine Schlussfolgerung zulassen. Die Wirkung von Mometasonfuroat tritt bei Patienten mit allergischen Symptomen schnell ein, weshalb die beobachtete Wirkung nach einer prophylaktischen Behandlung (gemäß Definition in den Studien) möglicherweise mit einem Behandlungseffekt zusammenhängt, der Teil der allgemeinen Rhinitis-Indikation ist. Daher wurde die Indikation für die Prophylaxe saisonaler allergischer Rhinitis vom CHMP nicht akzeptiert. Stattdessen wurde in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ein Wortlaut eingefügt, der verdeutlicht, dass die Behandlung bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Symptomen einer saisonalen allergischen Rhinitis in der Anamnese möglicherweise einige Tage vor dem erwarteten Einsetzen der Allergiesaison stattfinden muss.

Nasenpolypen

Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-Behandlungsstudien mit einer Dauer von 4 Monaten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit und eine nicht-interventionelle, beobachtende Follow-up-Studie wurden zur Stützung der Indikation für die Behandlung von Nasenpolypen erörtert; in diesen Studien wurden bei insgesamt 664 Probanden, von denen 441 mit Mometasonfuroat behandelt wurden, zwei Dosierungen Mometasonfuroat (200 µg einmal täglich bzw. zweimal täglich) mit Placebo verglichen. Die Indikation für die Behandlung von Nasenpolypen wurde vom CHMP akzeptiert.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich dazu entschieden, die Indikation für die Prophylaxe eines Nasenpolypenrezidivs nach einer funktionellen endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation (FESS) nicht in die vorgeschlagene harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, welche lediglich in Schweden zugelassen ist, aufzunehmen.

Behandlung einer akuten Sinusitis

Zwei Studien zur Untersuchung von Sinusitis sowie die Ergebnisse und die Analyse einer zusätzlichen Studie (A2-3852), welche zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Effektstärke der Behandlung durchgeführt wurde, zeigten, dass die klinische Relevanz der in diesen Studien generierten Daten hinsichtlich der vorgeschlagenen Indikation nicht erwiesen wurde. Daher wurde die Indikation für die Behandlung akuter Sinusitis vom CHMP nicht akzeptiert.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Basierend auf 19 abgeschlossenen Studien der Phase II und III, bei denen Mometasonfuroat Jugendlichen und Erwachsenen verabreicht wurde, wurde eine Gesamtdosis von 200 µg einmal täglich als klinische Standarddosis für Jugendliche bzw. Erwachsene gewählt, mit einer möglichen Dosistitration bis zu einer täglichen Maximaldosis von 400 µg.

Die Anfangsdosis zur Behandlung von Rhinitis und Nasenpolypen beträgt 100 µg einmal täglich in jedes Nasenloch (tägliche Gesamtdosis von 200 µg). Bei einem unzureichenden Therapieansprechen wurde in den meisten Mitgliedstaaten eine Erhöhung der Dosis auf 100 µg zweimal täglich in jedes Nasenloch (tägliche Gesamtdosis von 400 µg) vorgeschlagen.

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen saisonaler allergischer Rhinitis in der Anamnese wird ein Behandlungsbeginn mit Mometasonfuroat einige Tage vor dem erwarteten Beginn der Pollensaison empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nasonex Nasenspray ist für folgende Patienten nicht erwiesen:

- Kinder im Alter unter 3 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis und ganzjähriger allergischer Rhinitis
- Kinder und Jugendliche im Alter unter 18 Jahren für die Anwendung bei Nasenpolypen

Der Wortlaut in Abschnitt 4.2 wurde überarbeitet und gemäß den QRD-Anforderungen angepasst.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Mometasonfuroat oder einen der sonstigen Bestandteile wurde gemäß der aktuellen Richtlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels als Gegenanzeige vorgeschlagen.

Mometasonfuroat ist kontraindiziert bei Vorliegen einer unbehandelten, die Nasenschleimhaut betreffenden lokalen Infektion wie z. B. Herpes simplex sowie bei Patienten, die sich vor kurzem einer Nasenoperation unterzogen haben; außerdem bei einem noch nicht verheilten Nasentrauma aufgrund der hemmenden Wirkung von Kortikosteroiden auf die Wundheilung.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Inhalt in diesem Abschnitt wurde gegenüber den in den meisten Ländern zugelassenen Versionen nicht geändert; allerdings wurde der Wortlaut zum Zwecke der Harmonisierung in manchen Fällen geändert.

Die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden und das Risiko einer Exposition des Patienten gegenüber bestimmten Infektionen (z. B. Windpocken, Masern) sowie die Wichtigkeit der Einholung von ärztlichem Rat im Falle einer solchen Exposition werden erwähnt.

Mometasonfuroat wird nicht für die Anwendung bei einer Nasenseptumperforation empfohlen (die Informationen zu den berichteten Fällen von Nasenseptumperforationen werden in Abschnitt 4.8 erwähnt). Das vermehrte Auftreten von Nasenbluten, welches in klinischen Studien beobachtet wurde, wird außerdem in diesem Abschnitt sowie in Abschnitt 4.8 erwähnt. Darüber hinaus enthält

dieser Abschnitt einen Warnhinweis bezüglich des Bestandteils Benzalkoniumchlorid, der zu einer Reizung der Nase führen kann.

Außerdem wurden ein Abschnitt bezüglich der systemischen Wirkungen von Kortikosteroiden sowie Berichte über erhöhten Augeninnendruck nach der Anwendung von intranasalen Kortikosteroiden erwähnt. Die Notwendigkeit einer begleitenden Behandlung mit angemessenen Zusatztherapien zur Linderung nicht-nasaler Symptome, insbesondere Augensymptome, wird ebenfalls betont.

Außerdem wird empfohlen, die Auswirkungen auf das Wachstum bei Kindern und Jugendlichen bei längerer Behandlung mit nasalen Kortikosteroiden regelmäßig zu überwachen.

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wird auf eine klinische Wechselwirkungsstudie mit Loratadin verwiesen, in der keine Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Außerdem ist ein Querverweis auf Abschnitt 4.4 zur Anwendung mit systemischen Kortikosteroiden enthalten.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter den Zwischenüberschriften „Schwangerschaft“ und „Stillzeit“ vorgeschlagene Wortlaut wurde vom CHMP akzeptiert.

Der Abschnitt zu „Fertilität“ wurde so abgeändert, dass er nunmehr die relevanten Schlussfolgerungen aus nicht-klinischen Toxizitätsstudien gemäß der aktuellen Richtlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthält.

Abschnitt 4.7 - Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Aussage, dass keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt sind, wurde vom CHMP akzeptiert.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Abschnitt 4.8 wurde gemäß der Empfehlung des CHMP neu strukturiert, um die Lesbarkeit zu erhöhen und der QRD-Vorlage und der Richtlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entsprechen. Die unerwünschten Ereignisse wurden unabhängig von der Indikation aufgeführt; außerdem wurden alle Daten (gepoolt) in einer einzigen Tabelle dargestellt.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Hier wird erwähnt, dass im Falle einer Überdosis die Notwendigkeit einer Therapie, die über eine Beobachtung hinausgeht, unwahrscheinlich ist, da die systemische Bioverfügbarkeit von Mometasonfuroat weniger als 1 % beträgt. Allerdings kann das Inhalieren oder die orale Verabreichung exzessiver Dosen von Kortikosteroiden zu einer Suppression der Funktion der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse) führen.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Dieser Abschnitt in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthält Informationen zum Wirkmechanismus von Mometasonfuroat und seiner pharmakodynamischen Wirkung bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nasonex Nasenspray und zugehörige Bezeichnungen bezüglich der saisonalen und ganzjährigen allergischen Rhinitis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abschnitt 5.2 - Pharmakokinetische Eigenschaften

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in diesem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagenen Informationen wurden unter den Überschriften Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination aufgeführt und vom CHMP mit den empfohlenen Änderungen akzeptiert.

Abschnitt 5.3 - Präklinische Daten zur Sicherheit

Die glucocorticoidbezogenen Wirkungen von Mometasonfuroat, welche in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden, werden in diesem Abschnitt beschrieben.

Mometasonfuroat weist keine androgene, antiandrogene, östrogene oder antiöstrogene Wirkung auf. Es wurden keine toxikologischen Wirkungen gezeigt, die ausschließlich auf die Exposition gegenüber Mometasonfuroat zurückzuführen waren.

Packungsbeilage

Die Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden bei Relevanz für den Anwender auch in die Packungsbeilage aufgenommen und vom CHMP genehmigt.

Die Ergebnisse für die Anwendertests in der Änderung UK/H/0196/001/II/032, welche als Verpflichtung zur Erneuerung im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eingereicht und im Januar 2009 genehmigt wurden, wurden vom CHMP akzeptiert.

Nasonex ist ein Präparat zur topischen Anwendung in der Nase und enthält Benzalkoniumchlorid. Da die Menge an Benzalkoniumchlorid mit 0,02 mg pro Sprühstoß über dem Schwellenwert von 10 Mikrogramm pro verabreichter Dosis liegt, wird gemäß der Leitlinie über auf dem Etikett und in der Packungsbeilage von Arzneimitteln erwähnte Hilfsstoffe (2003) ein Hinweis in die Packungsbeilage aufgenommen, dass Nasonex Benzalkoniumchlorid enthält, welches eine Reizung der Nase verursachen kann.

Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Nasonex und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete, die Dosierung und Art der Anwendung sowie in den übrigen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten aus vorliegenden klinischen und nicht-klinischen Studien sowie die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berichteten Erfahrungen mit Nasonex und zugehörigen Bezeichnungen nach Markteinführung, die die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformation rechtfertigen.
- Der Ausschuss nahm die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene und erörterte Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage an –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III für Nasonex und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt sind.