

Anhang I

Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärke des Arzneimittels, Art der Anwendung, des Antragstellers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedsstaaten

| Mitgliedsstaat EU/EWR | Antragsteller | Phantasiebezeichnung | Stärke | Darreichungsform | Art der Anwendung |
|----------------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Belgien | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Sandoz 50 mcg/dosis neusspray, suspensie | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Tschechische Republik | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mommox 0,05mg/dávku | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Dänemark | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Sandoz | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Estland | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Nasometin | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |

| | | | | | |
|--------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|------------------|
| Finnland | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone furoate Sandoz | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Frankreich | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | MOMETASONE Sandoz 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Deutschland | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasonfuroat Sandoz 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Griechenland | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Furoate/Sandoz | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Ungarn | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometason Sandoz 50 mikrogramm/adag oldatos orrspray | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |

| | | | | | |
|-------------|---|--|-----------------------------|---------------------------|------------------|
| Italien | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | MOMETASONE FUROATO SANDOZ 50 microgrammi/erogazione, spray nasale | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Luxemburg | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometason Sandoz 50 mcg/dose spray nasale | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Niederlande | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasonfuroaat Sandoz 50 microgram/dosis, neusspray, suspensie | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Norwegen | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Sandoz | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Polen | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Nasometin | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |

| | | | | | |
|-------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|------------------|
| Portugal | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasona Sandoz | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Rumänien | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometazonă furoat Sandoz 50 micrograme/doza, spray nazal, suspensie | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Slowakische Republik | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Sandoz 50 mikrogramov | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Slowenien | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | FUMOMO 50 mikrogramov/vpih pršilo za nos, suspenzija | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Spanien | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasona Sandoz 50 mcg/dosis suspensión para nebulización nasal | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |

| | | | | | |
|---------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|------------------|
| Schweden | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Sandoz | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |
| Vereinigtes Königreich | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands | Mometasone Furoate 50micrograms/dose, nasal spray, suspension | 50 Mikrogramm/ Sprühstoß | Nasenspray, Suspension | Nasale Anwendung |

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für ein befürwortendes Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Mometason Furoate Sandoz und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Mometasonfuroat ist ein topisches Glucocorticosteroid mit lokalen entzündungshemmenden Eigenschaften bei Dosen, die nicht systemisch wirksam sind. Der Antragsteller hat einen Antrag für Mometason Furoat Sandoz 50 mcg/Dosis für die Behandlung der Symptome von saisonaler allergischer oder perennialer Rhinitis und von Nasenpolypen als Nasenspray mit zwei verschiedenen Sprühpumpengeräten (Gerät 1 und Gerät 2) eingereicht. Der Antragsteller stellte In-vitro-Daten für beide Geräte bereit, jedoch nur das Gerät 1 wurde in vivo untersucht. Während der Referenzmitgliedstaat beide Geräte für zulassungsfähig ansah, hielt der Einwände erhebende betroffene Mitgliedstaat die In-vitro-Daten für keinen gültigen Ersatz für die Äquivalenz für intranasale Suspensionen und war daher der Ansicht, dass für das Gerät 2 keine Äquivalenz nachgewiesen wurde. Darüber hinaus hatte der Einwände erhebende betroffene Mitgliedstaat Bedenken hinsichtlich der angewandten statistischen Methodologie. Im Februar 2012 wurde daher ein Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 eingeleitet.

Der CHMP merkte an, dass der Antragsteller vom CHMP in Bezug auf das klinische Programm eine wissenschaftliche Beratung erhalten hat, wobei festgestellt wurde, dass bei lokal angewandten, lokal wirkenden Produkten, die bekannte Bestandteile enthalten, zum Nachweis der Äquivalenz im Prinzip ein In-vitro-Ansatz angewendet werden könnte, vorausgesetzt, dieser Ansatz ist gerechtfertigt. Aufgrund der geringen systemischen biologischen Verfügbarkeit und der schlechten Resorption von Mometasonfuroat aus dem Magen-Darm-Trakt entschloss sich der Antragsteller, keine pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Studien durchzuführen, und führte stattdessen vergleichende In-vitro-Untersuchungen zwischen den vorgeschlagenen Produkten und den Vergleichsprodukten für die beiden Sprühpumpen-Verabreichungsgeräte durch. Nach der Beurteilung der Leistung der Sprühpumpen und der Eigenschaften der Suspension im Spray stimmte der CHMP darin überein, dass es ausreichende Belege für eine vergleichbare Partikelgrößenverteilung der Wirkstoffsuspension zwischen den vorgeschlagenen Produkten und dem Vergleichsprodukt gibt, und stellte außerdem übereinstimmend fest, dass vergleichbare Ablagerungsorte und -muster gezeigt wurden. In Anbetracht der Tatsache, dass die Partikelgrößenverteilung ein adäquater Indikator für die Löslichkeit ist, stellte der CHMP daher fest, dass die Auflösungseigenschaften des vorgeschlagenen Produkts dem des Vergleichsprodukts entsprechen, unabhängig vom verwendeten Sprühpumpengerät. Da der CHMP davon ausging, dass die Auflösungsgeschwindigkeit die lokale Verfügbarkeit des Wirkstoff bestimmt, stellte er außerdem fest, dass die Daten bestätigten, dass die möglichen Unterschiede zwischen den vorgeschlagenen Produkten und den Vergleichsprodukten keinen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Profil der vorgeschlagenen Produkte haben würde. Der CHMP war der Ansicht, dass dies durch die Belege einer äquivalenten therapeutischen Wirksamkeit gestützt wurde, die aus der klinischen Phase-III-Studie, in der das vorgeschlagene Produkt mit der Gerät 1-Sprühpumpe und das Vergleichsprodukt verglichen wurde, stammen.

Der CHMP diskutierte die erhobenen Einwände bezüglich der beim In-vitro-Vergleich angewandten statistischen Methodologie. Der Einwände erhebende CMS war der Ansicht, dass die verfügbaren In-vitro-Daten kein gültiger Ersatz für die Äquivalenz der Produkte sind, da der Vergleich unter Anwendung der Population-Bioequivalence-Methode (PBE-Methode) erfolgte, die aus einem

Aggregatkriterion besteht, bei dem Unterschiede bei den Mittelwerten durch Unterschiede bei der Variabilität kompensiert werden können. Die PBE-Methode könnte daher permissiver sein als die Average-Bioequivalence-Methode (ABE-Methode), die im *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)*¹ des CHMP beschrieben ist. Obwohl der CHMP feststellte, dass der Antragsteller die Anwendung der PBE begründet hatte und dass diese Anwendung vorgezogen wurde, wenn sie zur Anwendung kam, war er jedoch der Ansicht, dass die Anwendung der PBE bei Bioäquivalenzstudien nicht wünschenswert ist, da sie zu einer Akzeptanz höherer Variabilitätsniveaus zwischen Arzneimittelprodukten führen könnte. Was den vorliegenden speziellen Fall betraf, war der CHMP jedoch der Ansicht, dass die Eignung der angewandten statistischen Methoden im Vergleich zur Bewertung der verfügbaren In-vitro-Daten, gestützt von den verfügbaren In-vivo-Daten, von zweitrangiger Bedeutung war, was als ausreichend dafür angesehen wurde, um zu einer Schlussfolgerung zu gelangen.

Nach der Begutachtung der Gesamtheit der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Belege einer vergleichbaren Partikelgrößenverteilung sowie Ablagerungsorte und -muster zwischen den vorgeschlagenen Produkten und den Vergleichsprodukten auf eine vergleichbare Löslichkeit hindeuten, was wiederum ein Indikator für vergleichbare Anwendungssicherheit und Wirksamkeit ist. Dies wurde zudem durch die klinischen Daten gestützt, die mit der Gerät 1-Sprühpumpe gewonnen wurden. Der CHMP ist somit in Anbetracht aller verfügbaren Belege der Ansicht, dass in adäquater Weise gezeigt wurde, dass mögliche Unterschiede zwischen dem vorgeschlagenen Produkt entweder in Verbindung mit der Gerät 1-Pumpe oder mit der Gerät 2-Pumpe und dem Vergleichsprodukt die Anwendungssicherheit und Wirksamkeit der vorgeschlagenen Produkte nicht beeinträchtigen und dass das Nutzen-Risiko-Profil der vorgeschlagenen Produkte daher positiv ist.

Gründe für ein befürwortendes Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat die Gesamtheit der vom Antragsteller eingereichten Daten begutachtet.
- Der CHMP ist der Ansicht, dass die Ergebnisse der durchgeführten In-vitro-Vergleiche bestätigen, dass die Partikelgrößenverteilung sowie die Ablagerungsorte und -muster der Suspension in der Nase für die vorgeschlagenen Produkte und das Vergleichsprodukt vergleichbar sind.
- Der CHMP ist der Ansicht, dass Partikelgrößenverteilung sowie die Ablagerungsorte und -muster adäquate Indikatoren der Löslichkeit sind, und gelangte daher zu dem Schluss, dass die vorgeschlagenen Produkte und Vergleichsprodukte vergleichbare Auflösungsseigenschaften haben.
- Der CHMP ist daher auf Grundlage der verfügbaren In-vitro-Belege und zudem gestützt durch die klinischen Daten, die beim Einsatz des vorgeschlagenen Produkts in Verbindung mit der Gerät 1-Sprühpumpe gewonnen wurden, der Ansicht, dass in adäquater Weise gezeigt wurde, dass mögliche Unterschiede zwischen dem vorgeschlagenen Produkt in Verbindung mit der Gerät 1-Pumpe oder mit der Gerät 2-Pumpe und dem Vergleichsprodukt die Anwendungssicherheit und Wirksamkeit der vorgeschlagenen Produkte nicht beeinträchtigen.

¹ Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, January 2009)

- Der CHMP ist der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Profil der vorgeschlagenen Produkte positiv ist –

hat der CHMP empfohlen, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu erteilen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in der Form beibehalten werden, wie sie in den endgültigen Versionen enthalten sind, die in dem in Anhang III für Mometason Furoat Sandoz und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegten Koordinierungsgruppenverfahren erarbeitet wurden.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Als gültige Zusammenfassung der Produkteigenschaften, Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden.