

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nasonex[®], neusspray, suspensie 50 microgram/verstuiving

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mometasonfuroaat (in de vorm van monohydraat), 50 microgram/verstuiving.

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride per gram.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie.

Witte tot gebroken witte opake suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nasonex is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder om de symptomen van seizoengebonden allergische of niet-seizoengebonden rhinitis te behandelen.

Nasonex is ook geïndiceerd voor gebruik bij kinderen tussen 6 en 11 jaar om de symptomen van seizoengebonden allergische of niet-seizoengebonden allergische rhinitis te behandelen.

Bij patiënten met een anamnese van matige of ernstige symptomen van seizoengebonden allergische rhinitis, kan een profylactische behandeling met Nasonex gestart worden vanaf vier weken voor de verwachte start van het pollenseizoen.

Nasonex neusspray is geïndiceerd voor de behandeling van neuspoliepen bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Na het Nasonex-pompje eerst in werking gesteld te hebben (10 keer drukken totdat een gelijkmatige verstuiving wordt waargenomen), komt bij elke druk op het pompje ongeveer 100 mg mometasonfuroaatsuspensie vrij; deze verstuiving bevat mometasonfuroaat monohydraat gelijk aan 50 microgram mometasonfuroaat. Indien het verstuivingspompje gedurende 14 dagen of langer niet gebruikt wordt, moet het opnieuw in werking gesteld worden, door 2 maal op het pompje te drukken totdat een fijne nevel geproduceerd wordt, voor het volgende gebruik.

Seizoengebonden of niet-seizoengebonden allergische rhinitis

Volwassenen (inclusief oudere patiënten) en kinderen van 12 jaar en ouder: Doorgaans wordt een dosering aanbevolen van twee verstuivingen (50 microgram/verstuiving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 200 microgram). Zodra de symptomen onder controle zijn, is een dosisverlaging tot één verstuiving in elk neusgat (totale dosis 100 microgram) voldoende als onderhoudsbehandeling.

Indien de symptomen niet adequaat onder controle zijn, mag de dosis verhoogd worden tot een maximale dagelijkse dosis van vier verstuivingen in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis

400 microgram). Een verlaging van de dosis wordt aanbevolen nadat de symptomen onder controle zijn.

Kinderen tussen 6 en 11 jaar: Doorgaans wordt een dosering aanbevolen van één verstuiving (50 microgram/verstuiving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 100 microgram).

Bij sommige patiënten met seizoengebonden allergische rhinitis vertoonde Nasonex een klinisch significant effect binnen 12 uur na de eerste dosis. Het optimale effect van de behandeling wordt echter niet bereikt tijdens de eerste 48 uur. Daarom moet de patiënt Nasonex regelmatig blijven gebruiken om een optimaal therapeutisch voordeel te verkrijgen.

Neuspolypose

Doorgaans wordt voor polypose een dosering aanbevolen van twee verstuivingen (50 microgram/verstuiving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dagelijkse dosis van 200 microgram). Indien de symptomen na 5 tot 6 weken niet adequaat onder controle zijn, mag de dosis verhoogd worden tot een dagelijkse dosis van twee verstuivingen in elk neusgat tweemaal per dag (totale dagelijkse dosis 400 microgram). De dosis dient getitreerd te worden naar de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle zijn. Indien na 5 tot 6 weken geen verbetering van de symptomen wordt waargenomen met een tweemaal daagse toediening, moeten alternatieve therapieën overwogen worden.

Studies naar de werkzaamheid en veiligheid van Nasonex neusspray voor de behandeling van neuspolypose hebben vier maanden geduurd.

Vóór toediening van de eerste dosis dient u de verstuiver goed te schudden en 10 maal op het pompje te drukken (totdat een gelijkmatige verstuiving wordt verkregen). Indien het pompje gedurende 14 dagen of langer niet gebruikt wordt, stel dan het pompje opnieuw in werking door 2 maal op het pompje te drukken totdat een fijne nevel geproduceerd wordt. Vóór gebruik de verstuiver goed schudden. Het flesje moet weggegooid worden nadat het vermelde aantal verstuivingen gebruikt is of 2 maanden na het eerste gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van Nasonex.

Nasonex mag niet gebruikt worden bij onbehandelde, lokale infecties van de neusmucosa.

Aangezien corticosteroiden de wondgenezing remmen, mogen patiënten die recent een neusoperatie hebben ondergaan of een neusletsel hebben gehad, geen nasale corticosteroiden gebruiken totdat genezing is opgetreden.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien er besloten wordt om Nasonex voor te schrijven aan patiënten met actieve of latente tuberculeuze infecties van de respiratoire tractus, of in geval van onbehandelde mycotische, bacteriële, systemische virale infecties of oculaire herpes simplex, moet voorzichtigheid betracht worden.

Na 12 maanden behandeling met Nasonex waren er geen aanwijzingen voor atrofie van de neusmucosa; bovendien leek mometasonfuroaat de neusmucosa eerder te herstellen tot een normaal histologisch fenotype. Zoals bij elke langdurige behandeling moeten patiënten die Nasonex gedurende meerdere maanden of langer gebruiken, regelmatig onderzocht worden om eventuele wijzigingen ter hoogte van de neusmucosa op te sporen. Indien zich een gelokaliseerde mycotische infectie van de neus of de pharynx ontwikkelt, kan het nodig zijn de behandeling met Nasonex stop te zetten of een

aangepaste behandeling in te stellen. Aanhoudende nasofaryngeale irritatie kan een indicatie zijn voor het stopzetten van de behandeling met Nasonex.

Hoewel Nasonex bij de meeste patiënten de nasale symptomen zal verbeteren, kan het gelijktijdige gebruik van een geschikte additionele therapie een bijkomende verlichting bieden van andere, vooral oculaire symptomen.

Er zijn geen aanwijzingen voor een onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) bij een langdurige behandeling met Nasonex. Toch moeten patiënten die overschakelen van een langdurige behandeling met systemisch actieve corticosteroiden naar Nasonex zorgvuldig onder controle gehouden worden. De stopzetting van de systemische corticosteroiden kan bij dergelijke patiënten gedurende een aantal maanden een bijnierschorsinsufficiëntie induceren totdat de HPA-as hersteld is. Indien deze patiënten tekenen of symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie vertonen, moet de toediening van systemische corticoïden voortgezet worden; in dit geval moeten andere therapeutische middelen in aanmerking genomen worden en adequate maatregelen getroffen worden.

Tijdens de omschakeling van systemische corticosteroiden op Nasonex kunnen sommige patiënten last hebben van ontweningsverschijnselen van de systemisch actieve corticosteroiden (bv. gewrichts- en/of spierpijn, vermoeidheid, en depressie in het begin) ondanks de verlichting van de nasale symptomen; deze patiënten moeten aangemoedigd worden om door te gaan met de behandeling met Nasonex. Na een dergelijke omschakeling kunnen zich ook vooraf bestaande allergische aandoeningen, zoals allergische conjunctivitis en eczeem, voordoen die vroeger onderdrukt werden door de systemische corticotherapie.

De veiligheid en werkzaamheid van Nasonex werden niet bestudeerd voor gebruik bij de behandeling van eenzijdige poliepen, poliepen geassocieerd met cystische fibrose of poliepen die de neusholtes volledig verstopen.

Eenzijdige poliepen die een ongebruikelijk of onregelmatig uiterlijk hebben, in het bijzonder als ze zweren of bloeden, dienen verder geëvalueerd te worden.

Patiënten die corticosteroiden toegediend krijgen en die een immunosuppressie kunnen vertonen, moeten gewaarschuwd worden voor het risico bij blootstelling aan bepaalde infecties (bv. waterpokken, mazelen) en moeten geïnformeerd worden over het belang van medisch advies in geval van een dergelijke blootstelling.

Na het gebruik van intranasale corticosteroiden werden zeer zelden gevallen gerapporteerd van nasale septumperforatie of verhoogde intra-oculaire druk.

De veiligheid en werkzaamheid van Nasonex voor de behandeling van neuspolypose bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, werden niet onderzocht.

Systemische effecten van nasale corticosteroiden kunnen optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroiden en kunnen verschillen tussen individuele patiënten en tussen verschillende corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige kenmerken, bijnierschorssuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, cataract, glaucoom en, minder vaak, een verscheidenheid aan psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen).

Het wordt aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig behandeld worden met nasale corticosteroiden. Indien de groei wordt vertraagd, dient de therapie te worden herzien: indien mogelijk dient de dosis nasale corticosteroiden teruggebracht te worden tot de laagst mogelijke dosis waarbij de symptomen nog onder controle gehouden worden. Bovendien dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar een gespecialiseerde kinderarts.

Een behandeling met doses hoger dan aanbevolen kan resulteren in klinisch significante bijniersuppressie. Indien er doses gebruikt zijn die de aanbevolen doses overschrijden, dan dient additioneel systemisch corticosteroïdgebruik te worden overwogen gedurende perioden van stress of in geval van een niet-levensnoodzakelijke ingreep.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

(Zie 4.4 **Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** voor gelijktijdig gebruik met systemische corticosteroïden.)

Er werd een klinisch interactieonderzoek met loratadine uitgevoerd. Er werden geen interacties waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er bestaan niet voldoende of goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen. Na intranasale toediening van de maximale aanbevolen klinische dosis, zijn de mometasonconcentraties in het plasma niet meetbaar; men vermoedt dus dat de foetale blootstelling verwaarloosbaar is en het vermogen tot reproductietoxiciteit zeer laag is.

Zoals andere nasale corticosteroïdpreparaten mag Nasonex niet gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding tenzij de potentiële voordelen voor de moeder opwegen tegen het potentiële risico voor de moeder, de foetus of het kind. Kinderen waarvan de moeder corticosteroïden kreeg tijdens de zwangerschap, moeten zorgvuldig geobserveerd worden om hypoadrenalisme op te sporen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Geen gegevens bekend.

4.8 Bijwerkingen

Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd tijdens klinische studies voor allergische rhinitis bij volwassen en adolescentie patiënten, worden hieronder weergegeven (Tabel 1).

Tabel 1: Allergische rhinitis – Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen voor Nasonex neusspray zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1.000, < 1/100); zelden (> 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Epistaxis, faryngitis, nasaal brandend gevoel, nasale irritatie, nasale ulceratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak:	Hoofdpijn

De epistaxis stopte gewoonlijk spontaan en was niet ernstig; de incidentie ervan was hoger dan bij placebo (5%), maar vergelijkbaar of lager dan bij de bestudeerde actieve nasale corticosteroïden die als controle werden gebruikt (tot 15%). De incidentie van alle andere bijwerkingen was vergelijkbaar met die van placebo.

Bij de pediatrie populatie was de incidentie van bijwerkingen, bv. epistaxis (6%), hoofdpijn (3%), nasale irritatie (2%) en niezen (2%) vergelijkbaar met die van placebo.

Bij patiënten die behandeld werden voor neuspolypose was de totale incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met die van placebo en gelijk aan die waargenomen bij patiënten met allergische rhinitis. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd bij $\geq 1\%$ van de patiënten tijdens klinische studies voor polypose, worden hieronder weergegeven (Tabel 2).

Tabel 2: Polypose – Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen $\geq 1\%$ voor Nasonex neusspray		
zeer vaak ($> 1/10$); vaak ($> 1/100, < 1/10$); soms ($> 1/1.000, < 1/100$); zelden ($> 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)		
	(200 mcg eenmaal per dag)	(200 mcg tweemaal per dag)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Infectie van de bovenste luchtwegen	vaak	soms
Epistaxis	vaak	zeer vaak
Maagdarmstelsel-aandoeningen		
Keelirritatie	---	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Hoofdpijn	vaak	vaak

Bij patiënten die behandeld werden voor acute rhinosinusitis was de incidentie van epistaxis voor Nasonex 3,3% vs. 2,6% voor placebo en gelijk aan de incidentie die waargenomen werd bij patiënten met allergische rhinitis.

Na intranasale toediening van mometasonfuroaat monohydraat kunnen zelden acute overgevoeligheidsreacties, waaronder bronchospasmen en dyspnoe, optreden. Zeer zelden werden gevallen van anafylaxie en angioneurotisch oedeem gerapporteerd.

Verandering van reuk en smaak werden zeer zelden gerapporteerd.

Systemische effecten van nasale corticosteroïden kunnen optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses.

4.9 Overdosering

Aangezien de systemische absorptie van Nasonex verwaarloosbaar ($\leq 0,1\%$) is, is het weinig waarschijnlijk dat overdosering enige andere behandeling behoeft dan observatie, gevolgd door het opstarten van de adequate voorgeschreven dosering. De inhalatie of orale toediening van overmatige doses corticosteroïden kan leiden tot een suppressie van de functie van de HPA-as.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Decongestiva en andere nasale preparaten voor topisch gebruik - corticosteroïden, ATC-code: R01A D09

Mometasonfuroaat is een topisch glucocorticosteroid met lokale anti-inflammatoire eigenschappen in doses die systemisch niet actief zijn.

Wellicht berust het mechanisme van de anti-allergische en anti-inflammatoire effecten van mometasonfuroaat grotendeels op het vermogen om de vrijstelling van mediators van allergische reacties te remmen. Bij allergische patiënten remt mometasonfuroaat op significante wijze de afgifte van leukotriënen uit de leukocyten.

In celculturen bleek mometasonfuroaat de synthese en afgifte van IL-1, IL-5, IL-6 en TNF- α in grote mate te remmen; het is ook een krachtige remmer van de productie van leukotriënen. Bovendien is het een uiterst krachtige remmer van de productie van de Th₂-cytokines, IL-4 en IL-5 vanuit humane CD₄⁺-T-cellen.

In onderzoeken met nasale antigeenstimulatie bleek Nasonex een anti-inflammatoir effect te vertonen zowel bij de vroege als de vertraagde allergische reacties. Dit werd aangetoond door een afname (versus placebo) van de histamine- en de eosinofielenactiviteit en een reductie (versus de uitgangswaarden) van het aantal eosinofielen, neutrofielen en epitheliale celadhesieproteïnen.

Bij 28% van de patiënten met seizoengebonden allergische rhinitis vertoonde Nasonex een klinisch significant effect binnen 12 uur na de eerste dosis. De mediaan (50%) van de tijd tot het begin van de verlichting van de symptomen was 35,9 uur.

In twee onderzoeken met 1954 patiënten vertoonde Nasonex neusspray, tweemaal per dag toegediend in een dosis van 200 microgram, significante verbetering van de symptomen die gepaard gaan met acute rhinosinusitis in vergelijking met placebo, zoals geëvalueerd door middel van de samengestelde *Major Symptom Score* (MSS) voor deze symptomen (gezichtspijn/-druk/-gevoeligheid, sinushoofdpijn, rinorroe, postnasale drip en nasale congestie/verstopte neus) tijdens de behandelperiode van 15 dagen (P02683 $p < 0,001$; P02692 $p = 0,038$). Er was geen significant verschil tussen een groep die driemaal per dag 500 mg amoxicilline kreeg en de placebogroep in het verminderen van deze symptomen van acute rhinosinusitis zoals geëvalueerd door de MSS. De SNOT-20 HRQL vertoonde een significant voordeel bij een dosis mometasonfuroaat van 200 mcg tweemaal per dag vs. placebo ($p=0,047$). Een behandelingsduur van meer dan 15 dagen werd niet geëvalueerd bij acute rhinosinusitis.

In een placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek waarbij aan pediatrische patiënten ($n=49$ /groep) gedurende één jaar dagelijks 100 microgram Nasonex werd toegediend, werd geen vermindering van de groeisnelheid waargenomen.

De beschikbare gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van Nasonex bij kinderen tussen 3 en 5 jaar zijn beperkt; een aangepaste dosering kan niet vastgesteld worden. In een onderzoek bij 48 kinderen tussen 3 en 5 jaar die gedurende 14 dagen behandeld werden met 50, 100 of 200 microgram intranasaal mometasonfuroaat, werd er in vergelijking met placebo geen significant verschil vastgesteld in de gemiddelde verandering van het cortisolniveau in het plasma na de stimulatietest met tetracosactrine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Mometasonfuroaat, toegediend als een waterige neusspray, vertoont een verwaarloosbare ($\leq 0,1\%$) systemische beschikbaarheid en is gewoonlijk niet op te sporen in het plasma, ondanks het gebruik van een gevoelige test met een lagere kwantitatieve ondergrens van 50 pg/ml; bijgevolg bestaan er geen relevante farmacokinetische gegevens voor deze doseringsvorm. Er wordt zeer weinig mometasonfuroaatsuspensie geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus en de kleine hoeveelheid die ingeslikt en geabsorbeerd wordt, ondergaat een uitgebreide first-pass levermetabolisatie voordat het via de urine en de gal uitgescheiden wordt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen toxische effecten waargenomen die specifiek zouden zijn voor de blootstelling aan mometasonfuroaat. Alle waargenomen effecten zijn typisch voor deze klasse verbindingen en houden verband met de overdreven farmacologische effecten van de glucocorticosteroiden.

Preklinische onderzoeken tonen aan dat mometasonfuroaat geen androgene, anti-androgene, oestrogene of anti-oestrogene werking heeft, maar zoals de andere glucocorticosteroiden oefent het een zekere anti-uterotrofe werking uit en vertraagt het de vaginale ontsluiting in diermodellen bij hoge orale doseringen van 56 mg/kg/dag en 280 mg/kg/dag.

Zoals andere glucocorticosteroiden vertoonde mometasonfuroaat bij hoge concentraties *in vitro* een potentieel vermogen tot chromosoombeschadiging. Er kan echter geen mutageen effect verwacht worden bij therapeutisch relevante doses.

In onderzoeken met betrekking tot het reproductievermogen stelde men vast dat mometasonfuroaat, subcutaan toegediend in een dosis van 15 microgram/kg, de zwangerschap verlengde en dat de partus langer en moeilijker was; dit ging gepaard met een daling van de neonatale overleving en het lichaamsgewicht of een daling van de toename van het lichaamsgewicht. Er was geen effect op de fertiliteit.

Zoals andere glucocorticosteroiden is mometasonfuroaat teratogeen bij knaagdieren en konijnen. De waargenomen effecten waren umbilicale hernia bij ratten, een gespleten verhemelte bij muizen en een agenese van de galblaas, een umbilicale hernia en gebogen voorpoten bij konijnen. Er werd ook een afname van de gewichtstoename bij de moeder vastgesteld, alsook effecten op de foetale groei (een lager foetaal lichaamsgewicht en/of vertraagde ossificatie) bij ratten, konijnen en muizen, en een gedaalde neonatale overleving bij muizen.

Het carcinogeen vermogen van geïnhaleerd mometasonfuroaat (spuitbus met CFK-drijfgas en surfactant) werd in concentraties van 0,25 tot 2,0 microgram/l gedurende 24 maanden onderzocht bij de muis en de rat. Typische glucocorticosteroid-afhankelijke effecten, waaronder verschillende niet-neoplastische letsels, werden waargenomen. Voor geen enkele van de tumortypes werd een statistisch significante dosis-responsrelatie aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdale cellulose BP 65 cps (microkristallijne cellulose en natriumcarmellose)
Glycerol
Natriumcitraat dihydraat
Citroenzuur monohydraat
Polysorbaat 80
Benzalkoniumchloride
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Gebruiken binnen 2 maanden na het eerste gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nasonex is verpakt in een wit flesje van polyethyleen van hoge dichtheid, dat 10 g (60 verstuivingen) of 18 g (140 verstuivingen) bevat en voorzien is van een manueel te bedienen doseerpompje voor verstuiving, vervaardigd uit polypropyleen. De verpakking van 10 g bevat één flesje. De verpakking van 18 g bevat 1, 2 of 3 flesjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 21613

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van goedkeuring van eerste vergunning: 9 december 1997
Datum van vernieuwing van de vergunning: 22 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4: 11 november 2011.