

ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用
ナゾネックス点鼻液 50 µg 112 噴霧用

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

(6) 外国における使用状況等に関する資料

③ 海外（欧州）添付文書翻訳及び原文

（2007年7月改訂版）

シェリング・プラウ株式会社

製品の概要

1. 製品名

ナゾネックス点鼻液 50 µg/噴霧, 点鼻液, 懸濁液

2. 成分・組成

フランカルボン酸モメタゾン (無水物として) 50 µg/噴霧

添加物は6.1を参照のこと.

3. 性状

点鼻液, 懸濁液

白色不透明な懸濁液

4 臨床上の詳細

4.1 効能・効果

成人及び12歳以上の小児における季節性アレルギー性鼻炎又は通年性鼻炎の症状の治療に使用すること.

6～11歳の小児における季節性アレルギー性鼻炎又は通年性アレルギー性鼻炎の症状の治療に使用すること.

中等度～重度の季節性アレルギー性鼻炎の既往がある患者は, 花粉飛散予想開始期の4週間前から本剤を予防的に使用することが望ましい.

18歳以上の成人における鼻茸の治療に使用すること.

4.2 用法及び用量

予備噴霧 (均質な噴霧状態になるまで通常6～7回) の後, 1噴霧中にフランカルボン酸モメタゾンとして50 µgに相当するフランカルボン酸モメタゾン一水和物を含む懸濁液約100 mgを噴霧する. ポンプを14日間以上使用しなかった場合は, 次回の使用前に再度予備噴霧を行うこと.

季節性又は通年性アレルギー性鼻炎

成人（高齢者を含む）及び12歳以上の小児：通常の推奨用量として、1日1回各鼻腔へ2噴霧すること（1噴霧：フランカルボン酸モメタゾン50 µg含有，1日総投与量：200 µg）。また，症状の軽減に伴い，1日1回各鼻腔へ1回1噴霧（1日総投与量：100 µg）に減量して症状を維持することが望ましい。

症状が十分に軽減されない場合，1日1回各鼻腔へ最大4噴霧まで投与可能である（1日総投与量：400 µg）。症状が軽減した場合，適宜減量することが望ましい。

6～11歳の小児：通常の推奨用量として，1日1回各鼻腔へ1噴霧投与すること（1噴霧：フランカルボン酸モメタゾン50 µg含有，1日総投与量：100 µg）。

季節性アレルギー性鼻炎患者においては，本剤を初回投与後12時間以内に鼻症状が著明に改善することが明らかになっている。しかし，投与後48時間を過ぎてからが，本剤の効果が最大となるため継続して使用することが望ましい。

鼻茸

通常の推奨用量として，1日1回各鼻腔へ2噴霧ずつ投与すること（1噴霧：フランカルボン酸モメタゾン50 µg含有，1日総投与量：200 µg）。投与開始後5～6週間経過しても症状が十分に改善されない場合，1日2回各鼻腔へ2噴霧ずつ投与することが可能である（合計1日投与量400 µg）。1日2回（各鼻腔へ2噴霧ずつ）投与して5～6週間継続投与しても症状の改善が認められない場合，別の治療法を考慮することが望ましい。

本剤における鼻茸治療の有効性及び安全性は，4ヵ月間の臨床試験にて検討された。

本剤を最初に使用する前は，容器をよく振り，ポンプを6，7回押すこと（噴霧液が霧状になるまで）。ポンプを14日間以上使用しない場合は，霧状になるまでポンプを押した後に使用すること。使用毎に容器をよく振ること。ラベルに記載されている使用可能回数を噴霧した場合，あるいは初回使用から2ヶ月が経過した場合は容器を廃棄すること。

4.3 禁忌

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

鼻粘膜に未治療の局所感染がある患者には本剤を投与しないこと。

ステロイド剤は創傷治癒を抑制する作用があるため，鼻の手術あるいは鼻外傷の既往のある患者には，これらの症状が治癒するまで本剤を投与しないこと。

4.4 警告及び使用上の注意

気道の活動型又は静止性結核に感染した患者、あるいは未治療の真菌性、細菌性、又は全身性ウイルス感染症の患者、あるいは眼の単純ヘルペスの患者に本剤を投与する場合には、注意して行うべきである。

本剤を12ヵ月間長期投与した後、鼻粘膜萎縮の徴候はみられず、鼻粘膜を正常化する傾向がみられた。本剤を数ヵ月以上にわたり長期使用している患者では、鼻粘膜変化を定期的に検査すること。鼻又は咽頭の局所性真菌性感染症が発現した場合、本剤投与の中止又は適切な処置を要する場合がある。鼻咽頭の炎症が持続する場合、本剤の使用を中止することが望ましい。

本剤は、主に鼻症状を抑制する作用があるが、適切な治療法の併用によりその他の症状、特に眼症状の緩和が期待できる。

本剤を長期投与しても、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系の機能は抑制されなかった。しかし、長期間にわたりステロイド剤の全身投与を継続している患者が本剤に切り替える場合は慎重に投与すること。ステロイド剤の全身投与を受けている患者は、離脱症状としてHPA系機能が回復するまで、長期にわたり副腎機能不全を併発する可能性がある。

副腎機能不全の徴候がみられた場合、全身性ステロイド剤の投与及びその他の治療法を再開し、適切な処置を取ること。

全身性ステロイド剤から本剤に切り替えた場合、鼻症状は緩和されるが、離脱症状（関節又は筋肉の疼痛、倦怠、及び初期の鬱等）がみられる場合がある。このような場合でも本剤の投与は続けることが望ましい。本剤への切り替えに伴い、全身性ステロイド剤により抑制されていたアレルギー性結膜炎や湿疹のような既存のアレルギー症状が現れることがある。

片側性鼻茸、嚢胞性線維症による鼻茸及び鼻腔を完全に閉塞している鼻茸の治療について、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

特異的又は不整な形状の片側性鼻茸、特に潰瘍化している場合又は出血している鼻茸に関しては入念に検査する必要がある。

免疫機能が抑制されていると思われるステロイド使用中の患者では、特定の感染症（水痘、麻疹等）発現の危険性及びそれらの感染症があらわれた場合には、医師の指導を受けるよう注意を与えること。

ステロイド剤の点鼻投与により、鼻中隔穿孔又は眼圧亢進がごくまれに現れるとの報告がある。

小児及び18歳未満の若年者の鼻茸治療における本剤の有効性及び安全性は検討されていない。

ステロイド剤を点鼻投与した場合（特に高用量の長期間投与），全身作用が起きることがある。小児においては，承認用量例で，成長速度低下の報告がある。

小児に対しステロイド剤を長期間投与する場合，身長を定期的に測定することが望ましい。成長速度が低下した場合，可能であればステロイド剤の投与量を減量し，症状抑制が維持される最小用量とする。さらに，小児科専門医の紹介を考慮すること。

推奨用量を越えて投与すると，副腎機能が抑制される場合がある。推奨用量よりも高用量の投与が必要な場合，患者が苦痛を感じている間又は待機手術までの期間，全身性ステロイド剤を追加しても構わない。

4.5 その他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

（全身性ステロイド剤の投与については，4.4項「警告及び使用上の注意」を参照）
ロラタジンとの臨床的相互作用を試験で検討したが，相互作用はみられなかった。

4.6 妊娠及び授乳

妊婦における十分にコントロールされた試験は実施されていない。臨床推奨最高用量を点鼻投与しても，フランカルボン酸モメタゾンの血漿中濃度は定量下限未満であった。したがって胎児への曝露はほぼ無視し得るもので生殖発生毒性の可能性はきわめて低いと考えられる。他の点鼻ステロイド剤と同様に，妊婦又は授乳婦に対する治療上の有益性が，本人，胎児又は乳児への危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。妊娠中にステロイドを投与した婦人から生まれた小児については副腎機能低下症がみられる場合があるため慎重に観察すること。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

報告されていない。

4.8 有害事象

成人及び青年患者のアレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験で報告された本剤との因果関係が否定できない有害事象を下記に示す（表1）。

表1：アレルギー性鼻炎—本剤との因果関係が否定できない有害事象	
ごく頻繁に発現 (> 1/10) ， 頻繁に発現 (> 1/100, < 1/10) ， 時々発現 (> 1/1000, < 1/100) 稀に発現 (> 1/10,000, < 1/1000) ， ごく稀に発現 (< 1/10,000)	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害 鼻出血，咽頭炎，鼻灼熱感，鼻刺激感，鼻	頻繁に発現

潰瘍	
全身障害及び投与局所様態	
頭痛	頻繁に発現

一般的に鼻出血は、自己限定的であり重症度は軽度であった。発現率はプラセボ群（5%）よりも高かったが、実薬対照群（15%以下）よりも低かった。その他の有害事象の発現率はプラセボ群と同等であった。

小児集団では、有害事象の発現率〔鼻出血（6%）、頭痛（3%）、鼻刺激感（2%）及びくしゃみ（2%）〕はプラセボ群と同等であった。

鼻茸治療で投与した患者において、有害事象の合計発現率はプラセボ群と同様であり、アレルギー性鼻炎患者の場合と類似していた。鼻茸患者を対象にした臨床試験で、患者の1%以上に発現した本剤との因果関係が否定できない有害事象を下記に示す（表2）。

表2：鼻茸一本剤との因果関係が否定できない有害事象で発現率が≥1%のもの		
ごく頻繁に発現 (> 1/10) , 頻繁に発現 (> 1/100, < 1/10) , 時々発現 (> 1/1000, < 1/100) 稀に発現 (> 1/10,000, < 1/1000) , ごく稀に発現 (< 1/10,000)		
	200 µg1日1回投与	200 µg1日2回投与
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害		
上気道感染	頻繁に発現	時々発現
鼻出血	頻繁に発現	ごく頻繁に発現
胃腸障害		
咽頭刺激感	—	頻繁に発現
全身障害及び投与局所様態		
頭痛	頻繁に発現	頻繁に発現

急性鼻副鼻腔炎患者では、鼻出血の発現率は、ナゾネックス群で 3.3%、プラセボ群で 2.6%であり、アレルギー性鼻炎患者と同様の結果が得られた。

本剤投与後、稀に気管支痙攣及び呼吸困難等の即時型過敏反応が現れることがある。ごく稀にアナフィラキシー及び血管浮腫が現れるとの報告がある。

ごく稀に味覚障害及び嗅覚障害が現れるとの報告がある。

ステロイド剤を点鼻投与した場合（特に高用量の長期間投与）全身作用が出現することがある。

4.9 過量投与

本剤のバイオアベイラビリティはわずか（0.1%以下）であるため、適切な処方用量を投与した場合は、観察以外の処置を必要とする可能性は低い。ステロイド剤を吸入又は経口で過量に投与すると、HPA系機能が抑制される恐れがある。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：鼻充血除去薬及びその他の局所ステロイド点鼻液、ATCコード R01AD09

フランカルボン酸モメタゾン点鼻液は、全身作用を引き起こさない用量で局所抗炎症作用を示す局所グルココルチコイド薬である。フランカルボン酸モメタゾンの主な抗アレルギー作用及び抗炎症作用の機序は、アレルギー反応に関与するメディエーターの遊離抑制作用に基づくと推定される。本剤は、アレルギー患者において白血球からのロイコトリエンの産生を抑制する。細胞培養系において、フランカルボン酸モメタゾンが、IL-1、IL-5、IL-6及びTNF α の産生及び遊離を強力に抑制することが確認され、ロイコトリエンの産生も強力に抑制することが示された。また、ヒトCD4⁺T細胞において、Th2サイトカインであるIL-4及びIL-5の産生も著明に抑制する。

鼻粘膜抗原誘発試験において、本剤は即時型及び遅発型アレルギー反応において抗炎症作用を示した。即ち、ヒスタミン濃度及び好酸球の活性の低下（プラセボと比較）並びに、好酸球、好中球及び上皮細胞の接着分子の減少が認められた。

季節性アレルギー性鼻炎患者の28%において、本剤は初回投与12時間以内に著明な効果を示し、その効果発現時間の中央値（50%）は35.9時間であった。

1,954例を対象とした2試験において、急性鼻副鼻腔炎の症状の改善度を、各症状（顔面痛/圧力/圧痛、副鼻腔炎による頭痛、鼻漏、後鼻漏及び鼻閉/鼻詰まり）の合計スコアである主要症状スコア（MMS: Major Symptom Score）で評価した際、15日間の投与期間において、プラセボ群と比較してナゾネックス点鼻液200 μ gを1日2回投与した群において有意な改善が認められた（P02683 $p < 0.001$; P02692 $p = 0.038$ ）。アモキシシリン500 mgを1日3回投与した群とプラセボ群を比較すると、主要症状スコアで評価した急性鼻副鼻腔炎の症状の改善度に有意差がみられなかった。SNOT-20 HRQLでは、フランカルボン酸モメタゾンを200 μ gを1日2回投与した群で、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（ $p=0.047$ ）。15日を越えて投与した場合の急性鼻副鼻腔炎における効果は評価されていない。

小児患者（各群49例）を対象としたプラセボ対照試験で、本剤を1日あたり100 μ gの用量で一年間投与したが、成長速度の抑制はみられなかった。

3～5歳の小児患者における本剤の有効性及び安全性に関しては限られたデータしかないため、適切な用量範囲を確立することができない。3～5歳の小児患者48例に、フランカルボン酸モメタゾンを1日の投与量として50、100又は200 µgを14日間投与したが、テトラコサクトリン刺激試験での血漿コルチゾール濃度の平均変化についてプラセボ群との違いはなかった。

5.2 薬物動態

フランカルボン酸モメタゾンを点鼻液として投与した場合、そのバイオアベイラビリティは0.1%以下であり、高感度分析法を用いても血漿中薬物濃度は定量下限未満 (<50pg/mL) であった。そのため、この剤形における評価可能な薬物動態データは得られていない。フランカルボン酸モメタゾン懸濁液が嚥下された場合の消化管吸収はごくわずかであり、消化管から吸収された少量の薬物は広範な初回通過効果を受けたのち、尿及び胆汁中に排泄されると推定される。

5.3 前臨床安全性データ

フランカルボン酸モメタゾんに特有の毒性作用はみられなかった。いずれもグルココルチコイドに典型的な作用で過剰な薬理作用に関連したものである。

前臨床試験では、フランカルボン酸モメタゾんにアンドロゲン活性、抗アンドロゲン活性、エストロゲン活性又は抗エストロゲン活性は認められない。しかし、他のグルココルチコイドと同様、動物に高用量 (56 mg/kg/日及び280 mg/kg/日) を投与すると、子宮内膜肥厚に対する拮抗作用及び膣開口の遅延がみられた。

他のグルココルチコイドと同様、高濃度のフランカルボン酸モメタゾンは*in vitro*で染色体異常誘発能を示した。しかし、治療用量では遺伝毒性はないと考えられる。

生殖発生毒性試験では、15 µg/kgのフランカルボン酸モメタゾンを皮下投与した場合に妊娠期間の延長、分娩延長及び分娩困難、出生児の生存率低下及び体重減少、又は体重増加抑制が認められた。生殖能への影響はなかった。

他のグルココルチコイドと同様、げっ歯類及びウサギにおいてフランカルボン酸モメタゾンは催奇形性作用を示し、ラットで膺ヘルニア、マウスで口蓋裂、ウサギで胆嚢無発生、膺ヘルニア及び前肢曲折がみられた。

ラット、ウサギ及びマウスでは母動物の体重増加抑制、胎児の発育への影響 (胎児体重減少又は骨化遅延) がみられ、マウスではさらに生存胎児数の減少がみられた。

マウスとラットに0.25～2.0 µg/Lのフランカルボン酸モメタゾン (CFC propellantと界面活性剤を含有するエアゾール) を24ヵ月間吸入させてがん原性を検討した。非腫瘍性病変を含め典

型的なグルココルチコイドの影響が観察された。いずれの腫瘍も統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

6 製剤

6.1 添加物

結晶セルロース・カルメロースナトリウム、グリセリン、クエン酸ナトリウム、クエン酸、ポリソルベート80、塩化ベンザルコニウム、フェニルエチルアルコール、精製水

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期限

2年間

初回使用時から2ヵ月以内に使用すること。

6.4 貯法

凍結を避け30°C以下で保存のこと

6.5 容器及び容器の内容

本剤は、白色の高密度ポリエチレンボトルに入っており、10 g (60噴霧) 又は18 g (140噴霧) の製剤がある。本剤のボトルにはポリプロピレン製の手動式定量噴霧ポンプが取り付けられている。

容器サイズ：

10g, 1 ボトル

18g, 1, 2 または 3 ボトル

全ての容器サイズは市販されていない。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の注意

特になし

7. 製造販売元

Schering-Plough Ltd

Shire Park

Welwyn Garden City

Hertfordshire AL7 1TW

UK

8. 承認番号

PL 0201/0216 (UK)

PA 277/77/1 (Ireland)

PA 277/77/1 (アイルランド)

9. 承認日／承認更新日

承認日：1997年4月10日 (UK)

承認更新日：1998年1月23日，2002年5月10日 (アイルランド)

10. 改訂日 (部分改訂を含む)

2007年7月27日

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Product Summary

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NASONEX 50 micrograms/actuation Nasal Spray, Suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Mometasone furoate (as the monohydrate) 50 micrograms/actuation.

For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nasal Spray, Suspension.

White to off-white opaque suspension.

4. Clinical Particulars

4.1. Therapeutic Indications

NASONEX Nasal Spray is indicated for use in adults and children 12 years of age and older to treat the symptoms of seasonal allergic or perennial rhinitis.

NASONEX Nasal Spray is also indicated for use in children 6 to 11 years of age to treat the symptoms of seasonal allergic or perennial allergic rhinitis.

In patients who have a history of moderate to severe symptoms of seasonal allergic rhinitis, prophylactic treatment with NASONEX Nasal Spray may be initiated up to four weeks prior to the anticipated start of the pollen season.

NASONEX Nasal Spray is indicated for the treatment of nasal polyps in adults 18 years of age and older.

4.2. Posology and Method of Administration

After initial priming of the NASONEX Nasal Spray pump (usually 6 or 7 actuations, until a uniform spray is observed), each actuation delivers approximately 100 mg of mometasone furoate suspension, containing mometasone furoate monohydrate equivalent to 50 micrograms mometasone furoate. If the spray pump has not been used for 14 days or longer, it should be reprimed before next use.

Seasonal or Perennial Allergic Rhinitis

Adults (including geriatric patients) and children 12 years of age and older: The usual recommended dose is two actuations (50 micrograms/actuation) in each nostril once daily (total dose 200 micrograms). Once symptoms are controlled, dose reduction to one actuation in each nostril (total dose 100 micrograms) may be effective for maintenance.

If symptoms are inadequately controlled, the dose may be increased to a maximum daily dose of four actuations in each nostril once daily (total dose 400 micrograms). Dose reduction is recommended following control of symptoms.

Children between the ages of 6 and 11 years: The usual recommended dose is one actuation (50 micrograms/actuation) in each nostril once daily (total dose 100 micrograms).

NASONEX Nasal Spray demonstrated a clinically significant onset of action within 12 hours after the first dose in some patients with seasonal allergic rhinitis; however, full benefit of treatment may not be achieved in the first 48 hours. Therefore, the patient should continue regular use to achieve full therapeutic benefit.

Nasal Polyposis

The usual recommended starting dose for polyposis is two actuations (50 micrograms/actuation) in each nostril once daily (total daily dose of 200 micrograms). If after 5 to 6 weeks symptoms are inadequately controlled, the dose may be increased to a daily dose of two sprays in each nostril twice daily (total daily dose of 400 micrograms). The dose should be reduced following control of symptoms. If no improvement in symptoms is seen after 5 to 6 weeks of twice daily administration, alternative therapies should be considered.

Efficacy and Safety studies of NASONEX Nasal Spray for the treatment of nasal polyposis were four months in duration.

Prior to administration of the first dose shake container well, and actuate pump 6 or 7 times (until a uniform spray is obtained). If pump is not used for 14 days or longer, reprime the pump as before. Shake container well before each use. The bottle should be discarded after the labelled number of actuations or within 2 months of first use.

4.3. Contra-indications

Hypersensitivity to any ingredients of NASONEX Nasal Spray.

NASONEX Nasal Spray should not be used in the presence of untreated localised infection involving the nasal mucosa.

Because of the inhibitory effect of corticosteroids on wound healing, patients who have experienced recent nasal surgery or trauma should not use a nasal corticosteroid until healing has occurred.

4.4. Special Warnings and Precautions for Use

NASONEX Nasal Spray should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculous infections of the respiratory tract, or in untreated fungal, bacterial, systemic viral infections or ocular herpes simplex.

Following 12 months of treatment with NASONEX Nasal Spray there was no evidence of atrophy of the nasal mucosa; also, mometasone furoate tended to reverse the nasal mucosa closer to a normal histologic phenotype. As with any long-term treatment, patients using NASONEX Nasal Spray over several months or longer should be examined periodically for possible changes in the nasal mucosa. If localised fungal infection of the nose or pharynx develops, discontinuance of NASONEX Nasal Spray therapy or appropriate treatment may be required. Persistence of nasopharyngeal irritation may be an indication for discontinuing NASONEX Nasal Spray.

Although NASONEX will control the nasal symptoms in most patients, the concomitant use of appropriate additional therapy may provide additional relief of other symptoms, particularly ocular symptoms.

There is no evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression following prolonged treatment with NASONEX Nasal Spray. However, patients who are transferred from long-term administration of systemically active corticosteroids to NASONEX Nasal Spray require careful attention. Systemic corticosteroid withdrawal in such patients may result in adrenal insufficiency for a number of months until recovery of HPA axis function. If these patients exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency, systemic corticosteroid administration should be resumed and other modes of therapy and appropriate measures instituted.

During transfer from systemic corticosteroids to NASONEX Nasal Spray some patients may

experience symptoms of withdrawal from systemically active corticosteroids (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, and depression initially) despite relief from nasal symptoms and will require encouragement to continue NASONEX Nasal Spray therapy. Such transfer may also unmask pre-existing allergic conditions, such as allergic conjunctivitis and eczema, previously suppressed by systemic corticosteroid therapy.

The safety and efficacy of Nasonex has not been studied for use in the treatment of unilateral polyps, polyps associated with cystic fibrosis, or polyps that completely obstruct the nasal cavities.

Unilateral polyps that are unusual or irregular in appearance, especially if ulcerating or bleeding, should be further evaluated.

Patients receiving corticosteroids who are potentially immunosuppressed should be warned of the risk of exposure to certain infections (e.g., chickenpox, measles) and of the importance of obtaining medical advice if such exposure occurs.

Following the use of intranasal corticosteroids, instances of nasal septum perforation or increased intraocular pressure have been reported very rarely.

Safety and efficacy of NASONEX Nasal Spray for the treatment of nasal polyposis in children and adolescents under 18 years of age have not been studied.

Systemic effects of nasal corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. Growth retardation has been reported in children receiving nasal corticosteroids at licensed doses.

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with nasal corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of nasal corticosteroid if possible, to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric specialist.

Treatment with higher than recommended doses may result in clinically significant adrenal suppression. If there is evidence for higher than recommended doses being used, then additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery

4.5. Interactions with other Medicaments and other forms of Interaction

(See 4.4 Special warnings and special precautions for use with systemic corticosteroids)

A clinical interaction study was conducted with loratadine. No interactions were observed.

4.6. Pregnancy and Lactation

There are no adequate or well-controlled studies in pregnant women. Following intranasal administration of the maximal recommended clinical dose, mometasone plasma concentrations are not measurable; thus foetal exposure is expected to be negligible and the potential for reproductive toxicity, very low. As with other nasal corticosteroid preparations, NASONEX Nasal Spray should not be used in pregnancy or lactation unless the potential benefit to the mother justifies any potential risk to the mother, foetus or infant. Infants born of mothers who received corticosteroids during pregnancy should be observed carefully for hypoadrenalism.

4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines

None known.

4.8. Undesirable Effects

Treatment-related adverse events reported in clinical studies for allergic rhinitis in adult and adolescent patients are shown below (Table 1).

<p align="center">Table 1: <i>Allergic Rhinitis</i>-Treatment Related Undesirable Effects for Nasonex Nasal Spray</p> <p align="center">very common (> 1/10); common (> 1/100, < 1/10); uncommon (> 1/1000, < 1/100); rare (> 1/10,000, < 1/1000); very rare (< 1/10,000)</p>	
<p>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</p> <p>Common:</p>	<p>Epistaxis, pharyngitis, nasal burning, nasal irritation, nasal ulceration</p>
<p>General disorders and administration site conditions</p> <p>Common:</p>	<p>Headache</p>

Epistaxis was generally self-limiting and mild in severity, and occurred at a higher incidence compared to placebo (5%), but at a comparable or lower incidence when compared to the active control nasal corticosteroids studied (up to 15%). The incidence of all other effects was comparable with that of placebo.

In the paediatric population, the incidence of adverse events, e.g., epistaxis (6%), headache (3%), nasal irritation (2%) and sneezing (2%) was comparable to placebo.

In patients treated for nasal polyposis, the overall incidence of adverse events was comparable to placebo and similar to that observed for patients with allergic rhinitis. Treatment-related adverse events reported in $\geq 1\%$ of patients in clinical studies for polyposis are shown below (Table 2)

Table 2: Polyposis-Treatment Related Undesirable Effects \geq 1% for Nasonex Nasal Spray		
very common ($> 1/10$); common ($> 1/100, < 1/10$); uncommon ($> 1/1000, < 1/100$); rare ($> 1/10,000, < 1/1000$); very rare ($< 1/10,000$)		
	(200 mcg once a day)	(200 mcg twice a day)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Upper respiratory tract infection	common	uncommon
Epistaxis	common	very common
Gastrointestinal disorders		
Throat irritation	---	common
General disorders and administration site conditions		
Headache	common	common

In patients treated for acute rhinosinusitis, the incidence of epistaxis for NASONEX was 3.3% vs. 2.6% for placebo and similar to that observed for patients treated with allergic rhinitis.

Rarely, immediate hypersensitivity reactions, including bronchospasm and dyspnoea, may occur after intranasal administration of mometasone furoate monohydrate. Very rarely, anaphylaxis and angioedema have been reported.

Disturbances of taste and smell have been reported very rarely.

Systemic effects of nasal corticosteroids may occur, particularly when prescribed at high doses for prolonged periods.

4.9. Overdose

Because of the negligible ($\leq 0.1\%$) systemic bioavailability of NASONEX, overdose is unlikely to require any therapy other than observation, followed by initiation of the appropriate prescribed dosage. Inhalation or oral administration of excessive doses of corticosteroids may lead to suppression of HPA axis function.

5. Pharmacological Properties

5.1. Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Decongestants and Other Nasal Preparations for Topical Use-Corticosteroids, ATC code: R01AD09

Mometasone furoate is a topical glucocorticosteroid with local anti-inflammatory properties at doses that are not systemically active.

It is likely that much of the mechanism for the anti-allergic and anti-inflammatory effects of mometasone furoate lies in its ability to inhibit the release of mediators of allergic reactions. Mometasone furoate significantly inhibits the release of leukotrienes from leucocytes of allergic patients.

In cell culture, mometasone furoate demonstrated high potency in inhibition of synthesis and release of IL-1, IL-5, IL-6 and TNF α ; it is also a potent inhibitor of leukotriene production. In addition, it is an extremely potent inhibitor of the production of the Th2 cytokines, IL-4 and IL-5, from human CD4⁺ T-cells.

In studies utilising nasal antigen challenge, NASONEX Nasal Spray has shown anti-inflammatory activity in both the early- and late- phase allergic responses. This has been demonstrated by decreases (vs placebo) in histamine and eosinophil activity and reductions (vs baseline) in eosinophils, neutrophils, and epithelial cell adhesion proteins.

In 28% of the patients with seasonal allergic rhinitis, NASONEX Nasal Spray demonstrated a clinically significant onset of action within 12 hours after the first dose. The median (50%) onset time of relief was 35.9 hours.

In two trials with 1954 patients, Nasonex Nasal Spray 200 mcg administered twice daily demonstrated significant improvement in symptoms associated with acute rhinosinusitis compared to placebo as evaluated by the Major Symptom Score (MSS) composite of symptoms (facial pain/pressure/tenderness, sinus headache, rhinorrhea, post nasal drip, and nasal congestion/stuffiness) during the 15 day treatment period (P02683 $p < 0.001$; P02692 $p = 0.038$). A 500 mg three times a day amoxicillin arm was not significantly different from placebo in reducing these symptoms of acute rhinosinusitis as evaluated by the MSS. The SNOT-20 HRQL showed a significant level of benefit at the 200 mcg twice daily dose of mometasone furoate vs. placebo ($p=0.047$). Treatment duration beyond 15 days was not evaluated in acute rhinosinusitis.

In a placebo-controlled clinical trial in which paediatric patients (n=49/group) were administered NASONEX 100 micrograms daily for one year, no reduction in growth velocity was observed.

There are limited data available on the safety and efficacy of NASONEX in the paediatric population aged 3 to 5 years, and an appropriate dosage range cannot be established. In a study involving 48 children aged 3 to 5 years treated with intranasal mometasone furoate 50, 100 or 200 µg/day for 14 days, there was no significant differences from placebo in the mean change in plasma cortisol level in response to the tetracosactrin stimulation test.

5.2. Pharmacokinetic Properties

Mometasone furoate, administered as an aqueous nasal spray, has a negligible ($\leq 0.1\%$) systemic bioavailability and is generally undetectable in plasma, despite the use of a sensitive assay with a lower quantitation limit of 50 pg/ml; thus, there are no relevant pharmacokinetic data for this dosage form. Mometasone furoate suspension is very poorly absorbed from the gastrointestinal tract, and the small amount that may be swallowed and absorbed undergoes extensive first-pass hepatic metabolism prior to excretion in urine and bile.

5.3. Preclinical Safety Data

No toxicological effects unique to mometasone furoate exposure were demonstrated. All observed effects are typical of this class of compounds and are related to exaggerated pharmacologic effects of glucocorticoids.

Preclinical studies demonstrate that mometasone furoate is devoid of androgenic, antiandrogenic, estrogenic or antiestrogenic activity but, like other glucocorticoids, it exhibits some antiuterotrophic activity and delays vaginal opening in animal models at high oral doses of 56 mg/kg/day and 280 mg/kg/day.

Like other glucocorticoids, mometasone furoate showed a clastogenic potential in-vitro at high concentrations. However, no mutagenic effects can be expected at therapeutically relevant doses.

In studies of reproductive function, subcutaneous mometasone furoate, at 15 micrograms/kg prolonged gestation and prolonged and difficult labour occurred with a reduction in offspring survival and body weight or body weight gain. There was no effect on fertility.

Like other glucocorticoids, mometasone furoate is a teratogen in rodents and rabbits. Effects noted were umbilical hernia in rats, cleft palate in mice and gallbladder agenesis, umbilical hernia, and flexed front paws in rabbits. There were also reductions in maternal body weight gains,

effects on foetal growth (lower foetal body weight and/or delayed ossification) in rats, rabbits and mice, and reduced offspring survival in mice.

The carcinogenicity potential of inhaled mometasone furoate (aerosol with CFC propellant and surfactant) at concentrations of 0.25 to 2.0 micrograms/l was investigated in 24-month studies in mice and rats. Typical glucocorticoid-related effects, including several non-neoplastic lesions, were observed. No statistically significant dose-response relationship was detected for any of the tumour types.

6. Pharmaceutical Particulars

6.1. List of Excipients

Dispersable cellulose BP 65 cps (microcrystalline cellulose and carmellose sodium), glycerol, sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, Polysorbate 80, benzalkonium chloride, phenylethyl alcohol, purified water

6.2. Incompatibilities

Not applicable

6.3. Shelf Life

2 years

Use within 2 months of first use.

6.4. Special Precautions for Storage

Do not store above 30°C. Do not freeze.

6.5. Nature and Contents of Container

NASONEX Nasal Spray is contained in a white, high density polyethylene bottle, that contains 10 g (60 actuations) or 18 g (140 actuations) of product formulation, supplied with a metered-dose, manual polypropylene spray pump actuator. Each package contains one bottle.

Pack sizes :

10g, 1 bottle

18g, 1, 2 or 3 bottles

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Schering-Plough Ltd
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 0201/0216 (UK)
PA 277/77/1 (Ireland)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

10 April 1997 / 10 May 2002 (UK)
23 January 1998 / 10 May 2002 (Ireland)

10. DATE OF (PARTIAL) REVISION OF THE TEXT

27 July 2007

11. Legal Category

Prescription Only Medicine
Nasonex/10-07/12

ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用
ナゾネックス点鼻液 50 µg 112 噴霧用

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

(6) 外国における使用状況等に関する資料

④ CCDS (Company Core Data Sheet)

原文：20■■年■■月 第■■版

シェリング・プラウ株式会社

