

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Asmanex Twisthaler 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje
Asmanex Twisthaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Asmanex Twisthaler 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje
En vdih vsebuje 200 mikrogramov mometazonfuroata.

Asmanex Twisthaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje
En vdih vsebuje 400 mikrogramov mometazonfuroata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Največji priporočeni dnevni odmerek vsebuje 4,64 mg laktoze.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje
bel do sivo bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Asmanex Twisthaler je indicirano za redno zdravljenje in nadzor persistentne astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Asmanex Twisthaler prašek za inhaliranje je treba uporabljati izključno za peroralno inhalacijo. Bolnikom je treba svetovati, da po vsakem odmerku usta sperejo z vodo in vsebino izpljunejo, ne da bi jo pogoltnili.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje je odvisno od tega, kako huda je astma (glejte merila v nadaljevanju).

Bolniki s persistentno blago do zmerno hudo astmo: Priporočeni začetni odmerek za večino teh bolnikov je 400 µg enkrat na dan. Po podatkih je nadzor astme boljši, če bolnik vdihne enkraten dnevni odmerek zvečer. Pri nekaterih bolnikih je bolezen bolje nadzorovana, če 400-mikrogramski dnevni odmerek uporabijo v dveh delih (200 µg dvakrat na dan).

Odmerjanje zdravila Asmanex Twisthaler je individualno; določiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotavlja učinkovit nadzor astme. Pri nekaterih bolnikih je učinkovit vzdrževalni odmerek tudi 200 µg enkrat na dan (zvečer).

Bolniki s hudo astmo: Priporočeni začetni odmerek je 400 µg dvakrat na dan, ki je hkrati tudi največji priporočeni odmerek. Ko so simptomi astme nadzorovani, je treba odmerek zdravila Asmanex Twisthaler zmanjšati na najmanjšega še učinkovitega.

Bolniki s hudo astmo, ki jemljejo peroralne kortikosteroide, začnejo zdravilo Asmanex Twisthaler uporabljati hkrati z običajnim vzdrževalnim odmerkom sistemskega kortikosteroida. Po približno tednu dni se začne dnevni odmerek sistemskega kortikosteroida postopno zmanjševati ali spreminjati. Odmerek se drugič zmanjša čez en do dva tedna, odvisno od bolnikovega odziva. Na splošno se lahko odmerek prednizona ali podobnih učinkovin na dan zmanjša za največ 2,5 mg.

Počasno ukinjanje uporabe peroralnih kortikosteroidov je zelo priporočeno. Po prenehanju njihove uporabe je treba bolnika zaradi morebitnega pojava znakov nestabilne astme skrbno spremljati (objektivno merjenje delovanja dihal in nezadostno delovanje nadledvične žleze (glejte poglavje 4.4).

Bolniku je treba pojasniti, da zdravilo Asmanex Twisthaler ni namenjeno za priložnostno lajšanje in zdravljenje akutnih simptomov, temveč ga je treba uporabljati redno, saj je le tako terapevtsko učinkovito tudi tedaj, ko bolnik nima bolezenskih simptomov.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Asmanex Twisthaler pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Bolniki, starejši od 65 let

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno le za inhalacijo.

Bolnika je treba poučiti o pravilni uporabi inhalatorja (glejte v nadaljevanju).

Ob inhaliranju zdravila mora biti bolnik v pokončnem položaju.

Pred odstranitvijo pokrova je treba preveriti, ali sta števec in puščica na pokrovu poravnana. Vsebnik se odpre tako, da se odstrani bel pokrov, vsebnik pa je pri tem v pokončnem položaju [podstavek rožnate barve (200 µg)/ rjave barve (400 µg) je spodaj]. Podstavek je treba dobro prijeti, nato pa pokrov zavrteti v obratni smeri urnega kazalca. Števec bo to zaznal in številka se bo zmanjšala za eno enoto. Bolnika je treba naučiti, da mora popolnoma izdihniti, preden da vsebnik v usta in ga z ustnicami dobro zatesni okoli ustnika in pri tem vdihne hitro in globoko. Nato naj vsebnik odstrani iz ust, dih pa zadrži še približno deset sekund oz. tako dolgo, kot je možno brez naprezanja. Bolnik naj ne izdihne skozi vsebnik. Po vsakem vdihu naj vsebnik drži v pokončnem položaju, ga čim prej zapre s pokrovom in pripravi za naslednjo uporabo z vrtenjem pokrova v smeri urnega kazalca. Pri tem naj rahlo pritiska navzdol, dokler ne zasliši, da se je zaskočil in je tako popolnoma zaprt. Števec in puščica na pokrovu se poravnata. Bolnikom se svetuje, naj po vdihu usta sperejo z vodo in vsebino izpljunejo, ne da bi jo pogoltnili. Tako se zmanjša verjetnost pojava kandidiaze.

Digitalni izpis bo pokazal, kdaj je bil uporabljen zadnji odmerek; po odmerku številka 01 se bo na števcu pojavila številka 00, pokrov se bo zaskočil, vsebnik pa bo treba zavreči. Vsebnik naj bo vedno čist in suh. Zunanji del ustnika se lahko očisti s suho krpo ali papirnim robcem. Vsebnika se ne sme umivati; preprečiti je treba stik z vodo.

Podrobne informacije o uporabi so na voljo v navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Orofaringealna kandidiaza

Pri nekaterih bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Asmanex Twisthaler, se je pojavila kandidiaza v ustih, ki je povezana z uporabo zdravil te skupine. Bolnikom, pri katerih se pojavi taka okužba, bo morda potrebno predpisati primerno protiglivično zdravljenje, pri nekaterih pa prekiniti uporabo zdravila Asmanex Twisthaler (glejte poglavje 4.8). Bolnikom svetujte, da po uporabi zdravila Asmanex Twisthaler, usta sperejo z vodo in vsebino izpljunejo, ne da bi jo pogoltnili.

Sistemske učinki kortikosteroidov

Pri bolnikih, ki inhalirajo kortikosteroide, še posebej, če so njihovi odmerki veliki, zdravljenje pa traja dlje časa, se lahko pojavijo sistemske učinki. Ti učinki se pojavijo veliko redkeje kot po peroralni uporabi in se lahko razlikujejo med bolniki ter različnimi kortikosteroidnimi zdravili. Sistemske učinki, ki se lahko pojavijo, so: Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zmanjšano delovanje nadledvične žleze, upočasnjena rast otrok in mladostnikov, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta in glavkom ter bolj redko psihološki ali vedenjski učinki, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (predvsem pri otrocih). Zaradi tega je pomembno, da se določi najmanjši odmerek inhalacijskih kortikosteroidov, ki bo zagotavljal učinkovit nadzor astme.

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov (vključno z intranazalno, inhalacijsko in intraokularno uporabo) lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna hiororetinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Prehod z zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi

Posebej pozorno je treba spremljati bolnike, ki so začeli namesto sistemsko delujočih kortikosteroidov uporabljati zdravilo Asmanex Twisthaler, kajti med in po prehodu z zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi na inhalacijske, ki imajo manj sistemskih učinkov, je nekaj bolnikov zaradi nezadostnega delovanja nadledvične žleze umrlo. Delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se obnovi šele nekaj mesecev po prenehanju uporabe sistemskih kortikosteroidov.

Ob zmanjšanju odmerka sistemskih kortikosteroidov se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo odtegnitveni simptomi, npr. bolečine v sklepih in/ali mišicah, psihofizična oslabelost ter depresija, in to kljub vzdrževanju ali celo izboljšanju delovanja dihal. Bolnike je treba spodbuditi, naj nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Asmanex Twisthaler, hkrati pa prenehajo uporabljati sistemske kortikosteroide, razen v primeru objektivnih znakov nezadostnega delovanja nadledvične žleze. Če se delovanje nadledvične žleze zmanjša, je treba odmerek sistemskih kortikosteroidov začasno zvečati ter nato nadaljevati z bolj postopnim zmanjševanjem.

V stresnem obdobju, npr. zaradi poškodbe, kirurškega posega ali okužbe, ali zaradi hudega napada astme, je treba bolnike, ki so prenehali uporabljati sistemske kortikosteroide, dodatno kratek čas zdraviti s sistemskimi kortikosteroidi, nato pa odmerek postopno zmanjševati, dokler simptomi ne izzvenijo.

Priporočeno je, naj ima vsak bolnik pri sebi peroralni kortikosteroid in opozorilno kartico, na kateri je navedeno, kolikšen odmerek potrebuje in kolikšen je priporočen odmerek sistemskih kortikosteroidov v stresnem obdobju. Priporočeno je periodično testiranje delovanja skorje nadledvične žleze, še posebej ugotavljanje plazemske ravni kortizola zgodaj zjutraj.

Ob prenehanju zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi in začetku uporabe zdravila Asmanex Twisthaler, se lahko zaradi prenehanja uporabe sistemskih kortikosteroidov pojavi dotlej prikrita alergija. V takem primeru je priporočeno simptomatsko zdravljenje.

Učinki na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza

Uporaba zdravila Asmanex Twisthaler ponavadi zadošča za nadzor simptomov astme, pri tem pa je zaviranje delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza manjše kot po uporabi ekvivalentnega peroralnega odmerka prednizona. Čeprav je sistemska biološka uporabnost priporočenih odmerkov

mometazonfuroata majhna, pa se ta po uporabi večjih odmerkov absorbira v krvni obtok in lahko deluje sistemsko. Zaradi preprečitve prevelikega zaviranja delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se priporočenih odmerkov zdravila Asmanex Twisthaler ne sme preseči; pri vsakem bolniku je treba določiti najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

Epizode akutne astme

Po inhaliranju odmerka zdravila se lahko tako kot pri vdihovanju drugih zdravil proti astmi, pojavi bronhospazem in takojšnje oteženo dihanje. Če se po odmerku zdravila Asmanex Twisthaler pojavi bronhospazem, je priporočeno nemudoma uporabiti hitro delujoči inhalacijski bronhodilatator; bolniku je treba povedati, naj ima vedno pri roki ustrezen inhalacijski bronhodilatator, ki vsebuje beta₂-agonist. V primeru pojava bronhospazma je treba z zdravljenjem z zdravilom Asmanex Twisthaler takoj prenehati in bolniku začeti dajati drugo zdravilo.

Zdravilo Asmanex Twisthaler ni bronhodilatator in ni namenjen hitremu lajšanju bronhospazma ali napada astme. Bolnike je zaradi tega treba poučiti, naj imajo vedno pri roki ustrezen kratkodelujoči inhalacijski bronhodilatator, ki vsebuje beta₂-agonist. Bolnike je potrebno prav tako seznaniti, da morajo ob nenadnem poslabšanju astme takoj poiskati zdravniško pomoč.

Eksacerbacije astme

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru ko bronhodilatator ob pojavu epizod astme ni učinkovit ali če se PEF zmanjša, takoj poiščejo zdravniško pomoč. To je lahko znak poslabšanja astme. Med takimi epizodami bodo bolniki morda potrebovali sistemske kortikosteroide. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o največjem priporočenem vzdrževalnem odmerku mometazonfuroata za inhaliranje.

Imunosupresija

Zdravilo Asmanex Twisthaler je treba uporabljati zelo previdno, če sploh, pri bolnikih z nezdravljeno aktivno ali mirujočo tuberkulozno okužbo respiratornega trakta ali pri nezdravljenih glivičnih, bakterijskih, sistemskih virusnih okužbah ali očesnih okužbah z virusom herpes simpleks.

Bolnike, ki prejemajo kortikosteroide ali druga imunosupresivna zdravila, seznanite z nevarnostjo izpostavitve nekaterim okužbam (npr. noricami, ošpicami) in pomembnostjo medicinskega nasveta v takem primeru. To je še posebej pomembno za otroke.

Vpliv na rast

Rast otrok in mladostnikov se lahko upočasni zaradi nezadostnega nadzora kronične bolezni, kakršna je astma, ali zaradi zdravljenja s kortikosteroidi. Zdravniki morajo skrbno spremljati rast mladostnikov, ki jemljejo kakršne koli kortikosteroide, in pretehtati, kolikšna sta korist zdravljenja s kortikosteroidi in nadzor astme ter kolikšna je možnost zaviranja mladostnikove rasti, če se kaže, da je ta počasnejša.

Če je rast upočasnjena, je treba oceniti dosedanje zdravljenje in če je možno, zmanjšati odmerek inhalacijskega kortikosteroida na najmanjšega, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov. Razmisliti je treba o napotitvi bolnika k pediatru, ki je specialist za bolezni dihal.

Supresija nadledvične žleze

Med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov se lahko klinično pomembno zmanjša delovanje nadledvične žleze, še posebej po zdravljenju z večjimi odmerki od priporočenih. To je treba upoštevati v stresnem obdobju ali pri načrtovanem kirurškem posegu, kadar je potrebna dodatna uporaba sistemskih kortikosteroidov. Kljub temu pa v kliničnih preskušanjih po podaljšanem zdravljenju z ≤ 800 µg zdravila Asmanex Twisthaler na dan ni bilo opaziti zmanjšane delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza.

Prilagoditev odmerka

Kadar je odziv premajhen ali če se pojavi hudo poslabšanje astme, je treba vzdrževalni odmerek inhalacijskega mometazonfuroata zvečati, po potrebi pa uporabiti tudi sistemski kortikosteroid in/ali antibiotik (če se sumi, da ima bolnik okužbo) ter agonist beta. Bolnikom je treba odsvetovati nenadno prekinitvev zdravljenja z zdravilom Asmanex Twisthaler.

Ni dokazov, da bi uporaba tega zdravila v odmerkih, večjih od priporočenih, povečala učinkovitost zdravljenja.

Bolniki z laktozno intoleranco

Največji priporočeni dnevni odmerek vsebuje 4,64 mg laktoze na dan. Ta količina navadno ne povzroča težav pri bolnikih z laktozno intoleranco.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi zelo nizke plazemske koncentracije, dosežene po inhaliranju zdravila, so klinično pomembne interakcije med zdravili na splošno malo verjetne. Lahko pa pride do povečane sistemske izpostavljenosti mometazonfuroatu pri sočasnem jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, nefinavira, ritonavira in kobicistata). Sočasna uporaba vdihanega mometazonfuroata in močnega zaviralca encima CYP3A4 ketokonazola, povzroči majhno, ampak skoraj nepomembno ($p = 0,09$) znižanje kortizola v serumu AUC₍₀₋₂₄₎ in približno 2-kratno povečanje koncentracije mometazonfuroata v plazmi.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi mometazonfuroata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije z mometazonfuroatom na živalih so, kot pri drugih glukokortikoidih, pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Tako kot uporaba drugih inhalacijskih kortikosteroidov tudi uporaba mometazonfuroata med nosečnostjo ni primerna, razen v primeru ko je korist zdravljenja z njim za mater večja od morebitnega tveganja zanjo, plod ali dojenčka. Dojenčke mater, ki so med nosečnostjo uporabljale kortikosteroide, je treba zaradi morebitnega pojava hipoadrenalizma skrbno opazovati.

Dojenje

Ni znano, ali se mometazonfuroat/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje mometazonfuroata v mleko (glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z mometazonfuroatom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah razmnoževanja na podganah ni bilo učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Asmanex Twisthaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih se je v skupini, ki je prejemale odmerke 400 mikrogramov dvakrat na dan, zelo pogosto pojavljala ustna kandidiaza (> 10 %), drugi pogosti z zdravljenjem povezani neželeni učinki (1 do 10 %) so bili faringitis, glavobol in disfonija. Z

zdravljenjem povezani neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila, za zdravilo Asmanex Twisthaler prašek za inhaliranje so navedeni v preglednici spodaj.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so navedeni v spodnji preglednici glede na režim zdravljenja, resnost, organski sistem ter najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDra. Pogostnosti so definirane kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

	QD (enkrat na dan)		BID (dvakrat na dan)	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
Organski sistem				
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>				
kandidiaza	pogosti	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				
preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, pruritusom, angioedemom in anafilaktično reakcijo	neznana	neznana	neznana	neznana
<u>Psihiatrične motnje</u>				
psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija ali agresija	neznana	neznana	neznana	neznana
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>				
faringitis	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
disfonija	občasni	pogosti	pogosti	pogosti
poslabšanje astme, vključno s kašljem, dispnejo, piskanjem in bronhospazmom	neznana	neznana	neznana	neznana
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>				
glavobol	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
<u>Očesne bolezni</u>				
zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)	neznana	neznana	neznana	neznana

Pri bolnikih, ki so bili odvisni od peroralnih kortikosteroidov in so se zdravili z zdravilom Asmanex Twisthaler v odmerku 400 µg dvakrat na dan v času 12 tednov, se je ustna kandidiaza pojavljala v 20 %, disfonija pa v 7 %. Te učinke so ocenili kot povezane z zdravljenjem.

Med občasno poročanimi neželenimi učinki so bili suha usta in žrelo, dispepsija, povečanje telesne mase in palpitacije.

Kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko pojavi bronhospazem (glejte poglavje 4.4). Potrebno je takojšnje zdravljenje s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Zdravljenje z zdravilom Asmanex Twisthaler je treba nemudoma prekiniti, bolnikovo stanje oceniti in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Pri uporabi inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki, še posebej če je zdravilo predpisano v velikem odmerku in za dlje časa. Med sistemske učinke lahko sodijo na primer supresija delovanja nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih in zmanjšanje mineralne kostne gostote.

Pri uporabi inhalacijskih kortikosteroidov so poročali o redkih primerih glavkoma, zvišanega intraokularnega tlaka in/ali katarakte.

Kot pri drugih glukokortikoidnih zdravilih je treba upoštevati možnost pojava preobčutljivostnih reakcij, vključno z izpuščajem, urtikarijo, pruritusom in eritemom ter edemom oči, obraza, ustnic in žrela.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi nizke sistemske biološke uporabnosti zdravila je le malo verjetno, da bi bilo po prevelikem odmerku potrebno kakršno koli zdravljenje razen opazovanja bolnika, nato pa je treba uvesti ustrezni predpisani odmerek.

Inhaliranje ali peroralno zaužitje prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko vodi do zmanjšanja delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza.

Obravnavava

V primeru inhaliranega odmerka mometazonfuroata, večjega od priporočenega, je treba spremljati delovanje nadledvične žleze. Zdravljenje z mometazonfuroatom se lahko nadaljuje v odmerku, ki zadostuje za nadzor astme.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhaliranje, glukokortikoidi, oznaka ATC: R03BA07

Mehanizem delovanja

Mometazonfuroat je glukokortikoid za lokalno uporabo, ki deluje lokalno protivnetno. Mometazonfuroat deluje verjetno tako, da zavira sproščanje mediatorjev vnetne kaskade. *In vitro* zavira sproščanje levkotrienov iz levkocitov pri bolnikih z alergijami. Na celični kulturi je izrazito zaviral sintezo in sproščanje IL-1, IL-5, IL-6 in TNF- α ; mometazonfuroat je tudi močan zaviralec nastajanja LT ter citokinov Th₂, IL-4 in IL-5 iz človeških celic T CD4+.

Farmakodinamični učinki

V raziskavah *in vitro* so ugotovili afiniteto vezave mometazonfuroata na humane receptorje za glukokortikoide, ki je približno 12-krat večja od afinitete deksametazona, 7-krat večja od triamkinolon acetona, 5-krat večja od budenozida in 1,5-krat večja od flutikazona.

V klinični raziskavi so ugotovili, da inhalacijski mometazonfuroat zmanjša odzivnost dihalnih poti na adenozin monofosfat pri preodzivnih bolnikih. V drugi raziskavi so ugotovili, da se je po petdnevni uporabi zdravila Asmanex Twisthaler bistveno skrajšala zgodnja in pozna faza reakcije po vdihavanju alergena ter zmanjšala prevelika odzivnost na metaholin, inducirana z alergenom.

Med zdravljenjem z inhalacijskim mometazonfuroatom se je zmanjšala tudi rast vnetnih celic (skupnih in aktiviranih eozinofilcev) v izpljunku; vnetje so sprožili z alergeni in metaholinom. Klinična pomembnost tega odkritja ni znana.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri astmatikih, ki so štiri tedne dobivali ponavljajoče se odmerke inhalacijskega mometazonfuroata, in sicer od 200 µg dvakrat na dan do 1.200 µg enkrat na dan, ni bilo opaziti klinično pomembnega zaviranja delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Sistemskega učinek se je pojavil le pri tistih, ki so dobivali po 1.600 µg na dan.

V dolgotrajnih kliničnih preskušanjih, v katerih so uporabljali odmerke do 800 µg na dan, niso ugotovili zmanjšane delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, ocenjeno na podlagi zmanjšanja jutranje plazemske koncentracije kortizola ali nenormalnega odziva na kozintropin.

Med 28-dnevnim kliničnim preskušanjem, v katerem je 60 astmatikov prejelo po 400 µg, 800 µg ali 1.200 µg zdravila Asmanex Twisthaler enkrat na dan ali 200 µg dvakrat na dan, se AUC plazemskega kortizola v 24 urah ni statistično pomembno zmanjšala.

Morebitno sistemsko delovanje mometazonfuroata po odmerjanju dvakrat na dan so ovrednotili v raziskavi, kontrolirani z učinkovino in placebom, v kateri so pri 64 odraslih astmatikih primerjali 24-urno AUC plazemskega kortizola. Bolniki so 28 dni prejeli 400 µg mometazonfuroata dvakrat na dan, 800 µg dvakrat na dan ali 10 mg prednizona enkrat na dan. Med zdravljenjem s 400 µg mometazonfuroata dvakrat na dan se je AUC₍₀₋₂₄₎ plazemskega kortizola v primerjavi s placebom zmanjšala za 10 do 25 %, med zdravljenjem z 800 µg mometazonfuroata dvakrat na dan pa se je AUC₍₀₋₂₄₎ plazemskega kortizola v primerjavi s placebom zmanjšala za 21 do 40 %. Zmanjšanje je bilo statistično pomembno največje v skupini, ki je prejela 10 mg prednizona enkrat na dan (večje kot pri tistih, ki so dobivali placebo ali eno od jakosti mometazona).

V 12-tedenskem dvojno slepem in s placebom kontroliranim preskušanju so na podlagi merjenja FEV₁ in PEF ugotovili, da se je med zdravljenjem z zdravilom Asmanex Twisthaler v odmerkih od 200 (enkrat na dan-zvečer) do 800 µg na dan izboljšalo delovanje pljuč in nadzor simptomov astme ter zmanjšala potreba po inhalacijskih agonistih beta-2. Pri nekaterih bolnikih se je delovanje pljuč izboljšalo v 24 urah po začetku zdravljenja, čeprav se največji učinek ni pojavil prej kot po enem ali dveh tednih zdravljenja ali še kasneje. Delovanje pljuč je ostalo izboljšano tekom zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sistemska biološka uporabnost mometazonfuroata po peroralnem inhaliranju je bila pri zdravih prostovoljcih zaradi majhne absorpcije skozi pljuča in črevesje ter zaradi obsežne presistemske presnove majhna. Plazemske koncentracije mometazona so po inhaliranju priporočenih dnevnih odmerkov 200 do 400 µg na splošno blizu ali pod mejo merljivosti iz analiznih poskusov (50 pg/ml) in so zelo spremenljive.

Porazdelitev

V_d po intravenski uporabi bolusa je 332 l. *In vitro* se na plazemske beljakovine veže 98 do 99 % mometazonfuroata v koncentraciji 5 do 500 ng/ml.

Biotransformacija

Odmerek peroralno inhaliranega mometazonfuroata se po absorpciji v prebavilih obsežno presnovi v več presnovkov. Pomembnejših presnovkov v plazmi ni zaznali. V človeških jetrnih mikrosomih se mometazon presnovi s pomočjo citokroma P-450 3A4 (CYP3A4).

Izločanje

Po intravenski uporabi bolusa je končni t_{1/2} mometazonfuroata približno 4,5 ure. Radioaktivno označen peroralno inhaliran odmerek se izloči predvsem z blatom (74 %) ter v manjši količini z urinom (8 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, ampak so jih opazili pri živalih pri stopnji izpostavljenosti, podobni klinični, in so morda relevantni pri klinični uporabi.

Splošna toksikologija

Vsi ugotovljeni toksikološki učinki so značilni za skupino učinkovin in so povezani s povečanimi farmakološkimi učinki glukokortikoidov.

Teratogenost

Mometazonfuroat, tako kot drugi glukokortikoidi, deluje teratogeno pri glodavcih in kuncih. Pri podganah so ugotovili umbilikalno hernijo, pri miših nezaraščanje neba ter pri kuncih agenezo žolčnika, umbilikalno hernijo in flektirani sprednji tački. Pri samicah podgan, kuncev in miši so ugotovili počasnejše pridobivanje telesne mase in vpliv na rast ploda (manjša telesna masa ploda in/ali poznejše okostenevanje) ter manjše preživetje mišjih mladičev.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja se je pri subkutani uporabi mometazonfuroata v odmerku 15 µg/kg podaljšalo obdobje gestacije. Podaljšal in otežil se je tudi porod z zmanjšanim preživetjem mladičev ter zmanjšano telesno maso oz. počasnejšim pridobivanjem telesne mase. Učinkov na plodnost ni bilo.

Dojenje

Mometazonfuroat se v majhnih količinah izloča v mleko doječih podgan.

Kancerogenost

V dolgotrajnih študijah o kancerogenem delovanju inhalacijskega mometazonfuroata pri miših in podganah niso ugotovili statistično značilno večje pojavnosti tumorjev.

Genotoksičnost

V raziskavah *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnega delovanja mometazonfuroata.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza (vsebuje sledi mlečnih proteinov)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Po prvem odprtju zdravilo shranjujte v originalni ovojnini. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik s praškom za večkratno odmerjanje.

Števec na vsebniku označuje število preostalih odmerkov.

Asmanex Twisthaler 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje

Vsebnik je bele barve z rožnatim podstavkom. Sestoji iz: polipropilen kopolimera, polibutilen tereftalata, poliestra, akrilonitrilbutadien stirena, bromobutil gume in nerjavečega jekla. V belem pokrovčku iz polipropilena je sušilo, ki vsebuje silikagel. Inhalator je v mošnjičku iz aluminijaste folije.

Asmanex Twisthaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje

Vsebnik je bele barve z rjavim podstavkom. Sestoji iz: polipropilen kopolimera, polibutilen tereftalata, poliestra, akrilonitrilbutadien stirena, bromobutil gume in nerjavečega jekla. V belem pokrovčku iz polipropilena je sušilo, ki vsebuje silikagel. Inhalator je v mošnjičku iz aluminijaste folije.

Zdravilo je na voljo v vsebniku, pakiranim v mošnjičku, za inhaliranje za 60 vdihov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/00218/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/ PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.02.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 02.11.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.11.2020