

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos innehåller 400 mikrogram mometasonfuroat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Högsta rekommenderade dagliga dos innehåller 4,64 mg laktos dagligen.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver

Vitt till benvitt pulveragglomerat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre för underhållsbehandling av bronkialastma.

4.2 Dosering och administreringsätt

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver ska endast administreras genom oral inhalation. Patienter ska rekommenderas att efter varje dos skölja munnen med vatten och spotta ut innehållet utan att svälja.

Dosering

Dosrekommendationerna är beroende av astmans svårighetsgrad (se kriterierna nedan).

Patienter med lindrig till måttlig bronkialastma: Rekommenderad startdos för de flesta av dessa patienter är 400 mikrogram en gång om dagen. Data tyder på att bättre kontroll av astman uppnås om en engångsdos ges på kvällen. Vissa patienter kan uppnå bättre kontroll med 400 mikrogram om dagen uppdelat på två administreringstillfällen (200 mikrogram två gånger dagligen). (Asmanex Twisthaler finns även godkänt i styrkan 200 mikrogram.)

Dosen Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver skall anpassas individuellt och titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv kontroll av astman erhålls. Dosreduktion till 200 mikrogram en gång om dagen givet på kvällen kan vara en effektiv underhållsdos för vissa patienter.

Patienter med svår astma: Den rekommenderade startdosen är 400 mikrogram två gånger dagligen, vilket är högsta rekommenderade dos. När symtomlindring uppnåtts titreras Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver till lägsta effektiva dos.

Hos patienter med svår astma som tidigare erhållit orala kortikosteroider används Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver i början parallellt med patientens vanliga underhållsdos av systemiska kortikosteroider. Efter cirka en vecka kan en gradvis nedtrappning av den systemiska kortikosteroiden påbörjas genom att man minskar den dos som ges dagligen eller varannan dag. Nästa

minskning görs efter en till två veckor, beroende på hur patienten svarar. I allmänhet bör dessa dosminskningar inte överstiga 2,5 mg prednison dagligen, eller motsvarande.

En långsam nedtrappning rekommenderas starkt. Under nedtrappningen av de orala kortikosteroiderna måste patienten följas noga med avseende på tecken på instabil, astma inklusive objektiva mätningar av luftvägsfunktionen, och binjurebarkinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Patienten skall upplysas om att Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver inte är avsett att användas ”vid behov” som lindrande läkemedel för att behandla akuta symtom och att produkten måste användas regelbundet för att upprätthålla den terapeutiska effekten även när patienten är symptomfri.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Asmanex Twisthaler 400 mikrogram för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter över 65 år

Dosen behöver inte justeras för dessa patienter.

Administreringssätt

Produkten är endast avsett för oral inhalation.

Patienten måste instrueras i hur man använder inhalatorn på ett riktigt sätt (se nedan).

Patienten skall vara i en upprätt ställning vid inhalation av produkten.

Innan man tar av hylsan skall man försäkra sig om att räknaren och pilen på hylsan står mitt för varandra. Inhalatorn öppnas genom att man tar av den vita hylsan; behållaren hålls upprätt (med den brunfärgade basen nedåt) och hylsan vrids motsols. Räknaren minskar då antalet med ett. Instruera patienten att stoppa inhalatorn i munnen, sluta läpparna runt munstycket och andas in snabbt och djupt. Därefter tas inhalatorn ut ur munnen och man håller andan i ungefär 10 sekunder eller så länge det känns behagligt. Patienten skall inte andas ut genom inhalatorn. Omedelbart efter varje inhalation stänger man inhalatorn och laddar den därmed inför nästa dos; behållaren hålls upprätt och hylsan vrids medsols samtidigt som den försiktigt trycks ner tills det hörs ett klick. Pilen på hylsan är då helt i linje med räknefönstret. Patienten rekommenderas att skölja munnen med vatten efter inhalationen och spotta ut innehållet utan att svälja. Detta bidrar till att minska risken för kandidos.

I räknefönstret visas när den sista dosen har tagits; efter dos 01 kommer räknaren att stå på 00 och hylsan att låsas och då skall behållaren kasseras. Inhalatorn skall hela tiden hållas ren och torr. Munstyckets utsida kan rengöras med en torr tygduk; tvätta inte inhalatorn; undvik kontakt med vatten.

För detaljerade anvisningar, se bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kandidos i svalget

I kliniska provningar med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver förekom oral kandidos, vilket har samband med användning av denna typ av läkemedel, hos några patienter. Denna infektion kan kräva behandling med lämpligt antimykotikum och hos vissa patienter att man avbryter behandlingen med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver (se avsnitt 4.8).

Rekommendera patienten att efter inhalationen med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram skölja munnen med vatten och spotta ut innehållet utan att svälja.

Systempåverkan med kortikosteroider

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt och kan variera mellan enskilda patienter och mellan olika kortikosteroidläkemedel. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk (inkluderande intranasal, inhalerad och intraokulär) användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker till synrubbningen. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös koriorretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Överföring från systemisk kortikosteroidbehandling

Särskild försiktighet krävs när patienter förs över från systemiskt aktiva kortikosteroider till Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver, eftersom det förekommit dödsfall bland astmapatienter pga binjurebarksinsufficiens under och efter övergång från systemiska kortikosteroider till inhalerade kortikosteroider med lägre systemisk tillgänglighet. Efter utsättande av systemiska kortikosteroider tar det några månader för hypotalamus-hypofys-binjurebark(HPA)-axeln att återhämta sig.

Vid dosminskning kan några patienter få symtom på systemisk kortikosteroidbrist, t ex led- och/eller muskelsmärta, trötthet och depression, trots upprätthållen eller till och med förbättrad lungfunktion. Dessa patienter skall uppmuntras att fortsätta både med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver och utfasning av systemiska kortikosteroider, om det inte finns objektiva tecken på binjurebarksinsufficiens. Om tecken på binjurebarksinsufficiens uppkommer skall dosen av systemiska kortikosteroider ökas tillfälligt och därefter sättas ut långsammare än tidigare.

Under perioder av stress – inklusive trauma, kirurgiska ingrepp eller infektion, eller vid ett allvarligt astmaanfall – behöver patienter som förts över från systemiska kortikosteroider tilläggsbehandling under en kort tid med systemiska kortikosteroider. Dessa trappas stegvis ner när symptomen avtar.

Dessa patienter tillråds att bära med sig perorala kortikosteroider och ett varningskort med uppgift om deras behov av och rekommenderad dos av systemiska kortikosteroider vid stressituationer. Regelbunden undersökning av binjurebarkfunktionen rekommenderas, framförallt bestämning av plasmakortisolvärden tidigt på morgonen.

Överföring av patienter från systemisk kortikosteroidbehandling till Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver kan avslöja underliggande allergier som tidigare dämpats av systemisk kortikosteroidbehandling. Om detta inträffar rekommenderas symtomatisk behandling.

Effekter på HPA-axelns funktion

Användning av Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver möjliggör ofta kontroll av astmasymtom med mindre suppression av HPA-axelns funktion än med terapeutiskt ekvivalenta perorala doser av prednison. Även om mometasonfuroat har visat låg systemisk biotillgänglighet vid rekommenderad dos tas det upp i cirkulationen och kan vara systemiskt aktivt vid högre doser. För att minska risken för suppression av det endogena kortisonsystemet HPA-axelsuppression får därför rekommenderade doser av Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver inte överskridas och dosen skall titreras till lägsta effektiva dos för varje enskild patient.

Akut astma

Som med andra astmaläkemedel som inhaleras kan bronkospasm förekomma med omedelbar ökning av pipljud efter intag. Om bronkospasm uppstår efter intag av Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver rekommenderas omedelbar behandling med en snabbverkande bronkodilator; patienten skall därför instrueras att alltid ha en lämplig bronkodilator, inhalator med beta₂-agonist, till hands. Vid dessa tillfällen skall behandlingen med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver omedelbart avbrytas och alternativ behandling sättas in.

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver skall inte ses som en bronkodilator och är inte avsedd att användas för att snabbt häva bronkospasm eller astmaanfall; därför skall patienterna instrueras att ha en lämplig kortverkande bronkodilator, inhalator med beta₂-agonist, till hands att använda vid behov. Patienterna måste också informeras om behovet av att omedelbart söka medicinsk behandling om deras astma plötsligt försämras.

Astmaexacerbationer

Uppmana patienterna att kontakta läkare omedelbart när astmaanfallen inte svarar på bronkodilatorer under behandling eller om PEF-värdet sjunker. Det kan vara ett tecken på att astman förvärrats. Vid sådana episoder kan patienterna behöva systemisk kortikosteroidbehandling. Hos dessa patienter skall dositering till den högsta rekommenderade underhållsdosen av inhalerat mometasonfuroat övervägas.

Immunsuppression

Använd Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver med försiktighet, om alls, till patienter med aktiv eller vilande tuberkulos i andningsorganen, eller vid obehandlade svamp-, bakterie- systemiska virala infektioner eller okulär herpes simplex.

Informera de patienter som tar kortikosteroider eller andra immunosuppressiva läkemedel om risken med att utsätta sig för vissa infektioner (t ex. vattkoppor, mässlingen) och vikten av att söka läkare om man utsätts för dessa. Detta är särskilt viktigt när det gäller barn.

Effekter på tillväxten

Hämmad tillväxt hos barn eller ungdomar kan förekomma som ett resultat av otillräcklig kontroll av kroniska sjukdomar såsom astma eller av att man behandlar med kortikosteroider. Läkare uppmanas att noggrant följa tillväxten hos barn och ungdomar som tar kortikosteroider oavsett administreringssätt och väga fördelarna med kortikosteroidbehandling och astmakontroll mot eventuell tillväxthämning om det verkar som om en ung människa växer långsammare än normalt.

Om tillväxten är långsammare än normalt skall behandlingen övervägas i syfte att om möjligt minska dosen inhalede kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv kontroll av symtomen uppnås. Dessutom skall man överväga att remittera patienten till en barnallergolog.

Binjurebarksuppression

När man använder inhalede kortikosteroider kan det finnas risk för kliniskt signifikant binjurebarksuppression, särskilt efter lång tids behandling med höga doser och särskilt med doser över de rekommenderade. Detta skall tas i beaktande under perioder av stress eller vid kirurgiska ingrepp då tillägg av systemiska kortikosteroider kan krävas. I kliniska prövningar såg man emellertid inga tecken på HPA-axelsuppression efter långtidsbehandling med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver vid doser ≤800 mikrogram dagligen.

Doseringsöverväganden

Uteblivet terapisvar eller allvarliga exacerbationer av astma skall behandlas genom att man ökar underhållsdosen av inhalerat mometasonfuroat och, om så krävs, ger en systemisk kortikosteroid och/eller ett antibiotikum om man misstänker infektion samt genom behandling med betaagonister.

Patienten bör avrådas från att abrupt avbryta behandlingen med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver.

Man har inte visat att administrering av produkten i högre doser än rekommenderat ökar effekten.

Patienter med laktosintolerans

Högsta rekommenderade dagliga dos innehåller 4,64 mg laktos dagligen. Denna mängd orsakar normalt inte några problem för laktosintoleranta personer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den mycket låga plasmakoncentrationen som erhålles efter inhalation är kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner osannolika. Emellertid kan det finnas risk för ökad systemisk exponering av mometasonfuroat vid samtidig administrering av starka hämmare av CYP3A4 (t ex ketokonazol, intrakonazol, nelfinavir, ritonavir, kobicistat). Samtidig administrering av inhalerat mometasonfuroat och ketokonazol, som är en effektiv hämmare av enzymet CYP3A4, ger små men marginellt signifikanta ($p=0,09$) sänkningar av serumkortisol $AUC_{(0-24)}$ och en ungefär 2-faldig ökning av mometasonfuroat-koncentrationen i plasma.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av mometasonfuroat i gravida kvinnor. Djurstudier med mometasonfuroat, liksom med andra glukokortikoider, har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som med andra inhälsade kortikosteroider skall mometasonfuroat inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern uppväger den potentiella risken för modern, fostret eller spädbarnet. Spädbarn vars mödrar fått kortikosteroider under graviditeten skall noggrant följas med tanke på binjurebarksuppression.

Amning

Det är okänt om mometasonfuroat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att mometasonfuroat utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3) Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med mometasonfuroat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det fanns ingen effekt på fertilitet i reproduktivitetstudier på råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I placebokontrollerade kliniska prövningar var oral kandidos mycket vanligt (> 10%) i gruppen som fick 400 mikrogram två gånger dagligen; andra vanliga (1 till 10%) behandlingsrelaterade biverkningar var faryngit, huvudvärk och dysfoni. Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföringen av Asmanex Twisthaler inhalationspulver listas nedan.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföringen anges i tabellen nedan per allvarlighetsgrad, organsystemklass och terminologi. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Dosering en gång om dagen		Dosering två gånger om dagen	
	200 mikrog	400 mikrog	200 mikrog	400 mikrog
<i>Infektioner och infestationer</i> Kandidos	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
<i>Immunsystemet</i> Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, klåda, angioödem och anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Psykiska störningar</i> Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i> Faryngit Dysfoni Exacerberande astma inklusive hosta, dyspné, pip ljud och bronkialspasm	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Ögon</i> Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens

Hos patienter som hade ett kontinuerligt behov av perorala kortikosteroider och behandlades med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram två gånger dagligen i 12 veckor förekom oral kandidos hos 20% och dysfoni hos 7%. Dessa effekter betraktades som behandlingsrelaterade.

Muntorrhet och torrhet i halsen, dyspepsi, viktökning och palpitationer har rapporterats som mindre vanliga biverkningar.

Som vid annan inhalationsbehandling kan bronkialspasm förekomma (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Detta ska omedelbart behandlas med en snabbverkande inhalerad bronkodilator.

Asmanex Twisthaler ska omedelbart avslutas, patienten bedömas och om nödvändigt ska alternativ terapi inledas.

Systemeffekter av inhalede kortikosteroider kan förekomma, särskilt när de förskrivs i höga doser under långa perioder. Dessa kan omfatta binjurebarksuppression, hämmad tillväxt hos barn och ungdomar samt minskad bentäthet.

Som med andra inhalede kortikosteroider har sällsynta fall av glaukom, ökat intraokulärt tryck och/eller katarakt rapporterats.

Som med andra glukokortikoider skall man beakta risken för överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, pruritus och erytem samt ödem i ögon, ansikte, läppar och strupe.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

På grund av den låga systemiska biotillgängligheten är det osannolikt att överdosering skulle kräva någon behandling utöver observation, samt därefter insättning av den förskrivna dosen. Inhalation eller oralt intag av för stora doser kortikosteroider kan leda till suppression av HPA-axelfunktionen.

Uppföljning

Uppföljning vid inhalation av mometasonfuroat i doser som överstiger de rekommenderade skall omfatta övervakning av binjurebarksfunktionen. Behandling med mometasonfuroat i doser som är tillräckliga för att kontrollera astman kan fortsätta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antiastmatika, inhalationer-glukokortikoider, ATC-kod: R03B A07

Verkningsmekanism

Mometasonfuroat är en glukokortikoid med lokala antiinflammatoriska egenskaper.

Det är troligt att mekanismen för effekterna av mometasonfuroat till stor del ligger hos dess förmåga att hämma frisättning av mediatorer i den inflammatoriska kaskaden. Mometasonfuroat hämmar *in vitro* signifikant frisättning av leukotriener från leukocyter hos allergiska patienter. I cellkulturer visade mometasonfuroat uttalad förmåga att hämma syntes och frisättande av IL-1, IL-5, IL-6 och TNF-alfa. Mometasonfuroat är också en kraftfull hämmare av leukotrienproduktionen samt en ytterst kraftfull hämmare av produktionen av Th₂-cytokiner, IL-4 och IL-5 från humana CD4⁺ T-celler.

Farmakodynamisk effekt

Mometasonfuroat har *in vitro* visat sig ha affinitet till den humana glukokortikoidreceptorn som är cirka 12 gånger högre än för dexametason, 7 gånger högre än för triamcinolonacetamid, 5 gånger högre än för budesonid och 1,5 gånger högre än för flutikason.

I en klinisk studie visade sig inhalerat mometasonfuroat minska luftvägarnas reaktivitet mot adenosinmonofosfat hos hyperreaktiva patienter. I en annan studie dämpade förbehandling med

Asmanex Twisthaler i fem dagar signifikant både den tidiga och den sena reaktionen efter allergenprovokation genom inhalation och minskade också allergeninducerad hyperreaktivitet av metakolin.

Inhalerat mometasonfuroat visades även dämpa ökningen av inflammatoriska celler (totalt och aktiverade eosinofiler) i inducerat sputum efter belastning med allergen och metakolin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos astmapatienter visade upprepade inhalationer av mometasonfuroat i 4 veckor i doser om 200 mikrogram två gånger dagligen upp till 1200 mikrogram en gång dagligen inga tecken på kliniskt betydelsefull HPA-axelsuppression vid någon dosnivå och hade samband med påvisbar systemisk aktivitet endast vid en dos på 1600 mikrogram dagligen.

I långtidsstudier med doser upp till 800 mikrogram dagligen fanns inga tecken på HPA-axelsuppression, bestämd genom minskning av kortisolnivåer i plasma på morgonen eller avvikande svar vid Synacthentest.

I en 28 dagars klinisk studie på 60 vuxna astmatiker, vilka gavs Asmanex Twisthaler i doser om 400 mikrogram, 800 mikrogram eller 1200 mikrogram en gång dagligen, eller 200 mikrogram två gånger dagligen erhöles ingen statistiskt signifikant minskning av 24 timmars plasmakortisol AUC.

Den potentiella systemeffekten av dosering två gånger dagligen av mometasonfuroat utvärderades i en aktiv och placebokontrollerad studie som jämförde 24-timmars plasmakortisol AUC hos 64 vuxna astmapatienter behandlade i 28 dagar med mometasonfuroat 400 mikrogram två gånger dagligen, 800 mikrogram två gånger dagligen eller 10 mg prednison en gång dagligen. Mometasonfuroat 400 mikrogram två gånger dagligen minskade plasmakortisol AUC₍₀₋₂₄₎ från placebo med 10 – 25%. Mometasonfuroat 800 mikrogram två gånger dagligen minskade plasmakortisol AUC₍₀₋₂₄₎ från placebo med 21 – 40 %. Minskningen av kortisol var signifikant större efter 10 mg prednison en gång dagligen än efter placebo eller någon av behandlingsgrupperna som fick mometason.

Dubbelblinda placebokontrollerade studier med 12 veckors duration har visat att behandling med Asmanex Twisthaler i givna doser inom intervallet 200 mikrogram (en gång dagligen på kvällen) – 800 mikrogram dagligen gav en förbättrad lungfunktion mätt med FEV₁ och maximalt utandningsflöde (PEF), förbättrad kontroll av astmasymtom och minskat behov av inhalerad beta-2-agonist. Förbättrad lungfunktion sågs inom 24 timmar efter påbörjad behandling hos vissa patienter, även om maximal nytta inte erhöles förrän efter 1 till 2 veckor eller senare. Förbättrad lungfunktion upprätthölls så länge behandlingen pågick.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den systemiska biotillgängligheten för mometasonfuroat efter oral inhalation hos friska frivilliga försökspersoner är låg, beroende på låg absorption från lungorna och tarmen i kombination med omfattande metabolism innan läkemedlet når systemkretsloppet. Plasmakoncentrationer av mometason efter inhalation av rekommenderade doser på 200 mikrogram till 400 mikrogram dagligen var i allmänhet nära eller under kvantifieringsgränsen för analysmetoden (50 pg/ml) och varierade mycket.

Distribution

Efter administrering av en intravenös bolusdos är distributionsvolymen (V_d) 332 l. Proteinbindningen *in vitro* av mometasonfuroat är hög, 98% till 99% i koncentrationsintervallet 5 till 500 ng/ml.

Metabolism

Den del av en inhalerad dos mometasonfuroat som sväljs och absorberas i magtarmkanalen metaboliseras till ett flertal metaboliter. Inga huvudmetaboliter är påvisbara i plasma. I humana levermikrosomer metaboliseras mometason av cytokrom P-450 3A4 (CYP3A4).

Eliminering

Efter administrering av en intravenös bolusdos har mometasonfuroat en halveringstid i den terminala elimineringsfasen på cirka 4,5 timmar. En radioaktivt märkt dos som inhaleras utsöndras huvudsakligen via feces (74%) och i mindre utsträckning via urinen (8%).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans vid klinisk användning, var som följer .

Allmän toxikologi

Alla observerade toxikologiska effekter är typiska för denna terapeutiska grupp och är relaterade till förstärkta farmakologiska effekter av glukokortikoider.

Teratogenicitet

Liksom andra glukokortikoider är mometasonfuroat teratogent hos gnagare och kaniner. Effekter som observerades var navelbräck hos råttor, harmynthet hos möss och gallblåseagenesi, navelbräck och böjda framtassar hos kaniner. Det förekom även minskning av moderns viktutveckling, effekter på fostertillväxt (lägre fostervikt och/eller fördröjd benbildning) hos råttor, kaniner och möss och minskad överlevnad hos mössens avkomma.

Reproduktionsfunktion

I reproduktionsfunktionsstudier, med subkutant mometasonfuroat vid 15 mikrogram/kg, förlängdes dräktighet och långdragen samt svår födsel inträffade, med minskad överlevnad och kroppsvikt eller viktutveckling hos avkomman. Det fanns ingen effekt på fertilitet.

Laktation

Mometasonfuroat utsöndras i låga doser i mjölken hos digivande råttor.

Karcinogenicitet

I långtidsstudier av karcinogenicitet hos möss och råttor visade inhalerat mometasonfuroat ingen statistiskt signifikant ökning av tumörincidensen.

Genotoxicitet

Mometasonfuroat var inte genotoxiskt i en standarduppsättning av tester *in vivo* och *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri (som innehåller spår av mjölkproteiner)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 2 år

Öppnad förpackning: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdos pulverinhalator

Ett räkneverk på behållaren anger det antal doser som återstår.

Pulverinhalatorn, 400 mikrogram, är vit med en rödbrun bas och består av polypropylen copolymer, polybutylentereftalat, polyester, akrylonitril-butadien-styren, bromobutylgummi och rostfritt stål. Den innehåller en torkpatron av kiselgel i den vita polypropylenhysan. Inhalatorn är förpackad i en påse av laminerad aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar

Förpackning med en påse innehållande 1 inhalator, 14 doser.

Förpackning med en påse innehållande 1 inhalator, 30 doser.

Förpackning med en påse innehållande 1 inhalator, 60 doser.

Förpackning med tre separata förpackningar, vardera med en påse innehållande 1 inhalator, 60 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 17710

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 februari 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 30 april 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-01