

## POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Asmanex Twisthaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vdih vsebuje 400 mikrogramov mometazonfuroata.  
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

redno zdravljenje in nadzor blage, zmerne in hude persistentne astme

#### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Izdelek je namenjen samo za vdihovanje.  
Uporabljajo ga lahko odrasli in mladostniki, stari najmanj 12 let.

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

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

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:** Priporočen začetni odmerek je 400 µg dvakrat na dan, ki je hkrati tudi največji priporočen 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 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 (glej 4.4).

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

### **Merila**

**Blaga astma:** simptomi > enkrat na teden, vendar < enkrat na dan; eksacerbacije lahko vplivajo na bolnikovo dejavnost in njegovo spanje; simptomi astme ponoči > dvakrat na mesec; vrednost PEF ali  $FEV_1 > 80\%$  predvidene, variabilnost 20- do 30-odstotna

**Zmerno huda astma:** simptomi podnevi; eksacerbacije vplivajo na bolnikovo dejavnost in njegovo spanje; simptomi astme ponoči > enkrat na teden; vsakodnevna uporaba kratkodelujočih agonistov  $\beta_2$ ; vrednost PEF ali  $FEV_1 > 60 < 80\%$  predvidene, variabilnost > 30-odstotna

**Huda astma:** stalni simptomi; pogoste eksacerbacije; pogosti simptomi astme ponoči; simptomi astme omejujejo telesno dejavnost; vrednost PEF ali  $FEV_1 \leq 60\%$  predvidene, variabilnost > 30-odstotna

### **Posebni skupini bolnikov**

**Otroci, stari manj kot 12 let:** Kliničnih podatkov o uporabi zdravila v tej skupini bolnikov ni, zato njegova uporaba ni priporočena.

**Starejši od 65 let:** Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolnika je treba poučiti, kako se vsebnik pravilno uporablja (glej nadaljevanje).

### **Uporaba**

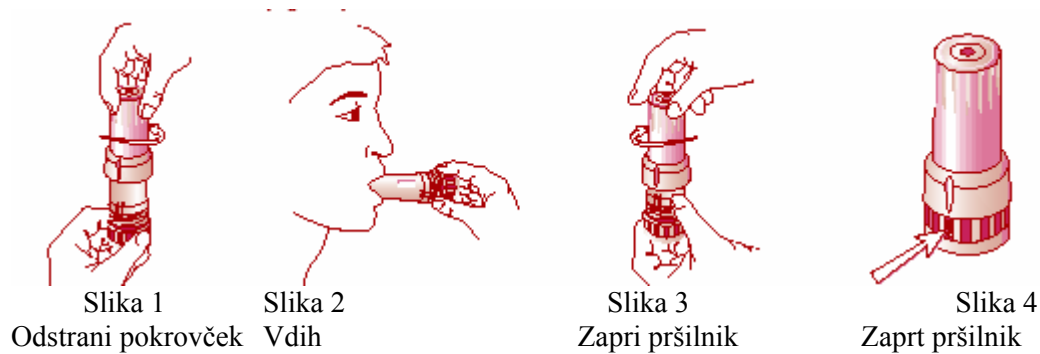
Pred odstranitvijo pokrova je treba preveriti, ali sta števec in puščica na pokrovu poravnana. Vsebnik se odpre tako, da se odstrani bel pokrov, vsebnik pa je pri tem v pokončnem položaju (podstavek rožnate barve je spodaj). Podstavek je treba dobro prijeto, nato pa pokrov zavrteti v obratni smeri urinega kazalca. Števec bo to zaznal in številka se bo zmanjšala za eno enoto. Bolnika je treba naučiti, kako naj da vsebnik v usta, kako z ustnicami dobro zatesni okoli ustnika, pri tem pa vdihne hitro in globoko. Nato naj vsebnik odstrani iz ust, dih pa zadrži še približno deset sekund oz. tako dolgo, kot je možno brez naprežanja. Bolnik naj ne izdihne skozi vsebnik. Po vsakem vdihu naj vsebnik drži v pokončnem položaju, ga čimprej zapre s pokrovom in pripravi za naslednjo uporabo z vrtenjem pokrova v smeri urinega 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. Po vdihu naj izpere usta z vodo, ki naj jo potem izpljune. 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.

Kako vdihniti odmerek zdravila:

- a. Odstranite pokrov z vsebnika (slika 1).
- b. Pristavite ga k ustnicam, in sicer tako, da je ustnik obrnjen proti vam.
- c. Ustnik vstavite v usta, stisnite ustnice okoli njega, nato pa vdihnite hitro in globoko (slika 2).
- č. Nato vsebnik odstranite iz ust, dih pa zadržite še približno deset sekund oz. tako dolgo, kot je možno brez naprežanja. Ne izdihnite skozi vsebnik.
- d. Vsebnik po vsakem vdihu takoj zaprite s pokrovom. Ta mora biti dobro nameščen in pripravljen za naslednje odmerjanje ob prihodnjem vdihovanju. To storite tako, da pokrov zavrtite v smeri urinega kazalca. Pri tem rahlo pritiskajte navzdol, dokler ne

zaslišite, da se je zaskočil in je tako popolnoma zaprt (slika 3). Puščica in števec na pokrovu se morata poravnati (slika 4).



Če je potrebno vdihniti še en odmerek zdravila, ponovite opisane korake od a. do d.

### 4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri nekaterih bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih raziskavah, se je pojavila kandidiaza v ustih. Ta se pojavi med uporabo zdravil te skupine. Bolnikom, pri katerih se pojavi taka okužba, je treba predpisati antifungicid, pri nekaterih pa je treba uporabo zdravila Asmanex Twisthaler ustaviti (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki inhalirajo kortikosteroide, še posebej, če so njihovi odmerki veliki, zdravljenje pa traja dlje časa, se lahko pojavijo sistemski učinki, vendar veliko redkeje kot po peroralni uporabi. Sistemski učinki, ki se lahko pojavijo, so: zmanjšano delovanje nadledvične žleze, upočasnjena rast otrok in mladostnikov, zmanjšanje gostote kosti, katarakta in glavkom. Zaradi tega je pomembno, da se določi najmanjši odmerek inhalacijskih kortikosteroidov, ki bo zagotavljal učinkovit nadzor astme.

Posebej pozorno je treba spremljati bolnike, ki so začeli namesto sistemsko delujočih kortikosteroidov inhalirati mometazonfuroat, kajti med prehodom z zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi na inhalacijske, ki imajo manj sistemskih učinkov, ali po njem je nekaj astmatikov zaradi nezadostnega delovanja nadledvične žleze umrlo. Delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se obnovi šele nekaj mesecev po prenehanju uporabe sistemskih kortikosteroidov.

Po zmanjšanju odmerka sistemskih kortikosteroidov se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo odtegnitveni simptomi, npr. bolečine v sklepih in/ali mišicah, utrujenost ter depresija, in to kljub vzdrževanju ali celo izboljšanju delovanja dihal. Nekatere 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, nato pa ga zmanjševati bolj postopno.

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 jih zmanjševati postopno in skladno z izginevanjem simptomov.

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

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

Mometazonfuroat ni bronhodilatator in ni namenjen hitremu lajšanju bronhospazma ali napada astme. Bolnike je zaradi tega treba poučiti, naj imajo vedno pri roki ustrezen kratkododelujoči bronhodilatator za inhaliranje.

Prav tako jim je treba povedati, naj v primeru, ko bronhodilatator med zdravljenjem z zdravilom Asmanex Twisthaler ob pojavu epizod astme ni učinkovit ali če se PEF zmanjša, takoj poiščejo zdravniško pomoč. To je lahko znak poslabšanja astme. Med takimi epizodami naj bolniki uporabljajo sistemske kortikosteroide. Po potrebi jim je treba določiti največji priporočeni vzdrževalni odmerek mometazonfuroata za inhaliranje.

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 sistemske. Zaradi preprečitve prevelikega zaviranja delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se priporočenih odmerkov ne sme preseči; pri vsakem bolniku je treba določiti najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

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 hitrododelujoči inhalacijski bronhodilatator; bolnikom je treba povedati, naj imajo vedno pri roki primeren inhalacijski bronhodilatator. V primeru pojava bronhospazma, je treba zdravljenje z zdravilom Asmanex Twisthaler takoj ustaviti in bolniku začeti dajati drugo zdravilo.

Dokazov o večji učinkovitosti odmerkov, večjih od priporočenih, ni.

Asmanex Twisthaler je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi, bakterijskimi, sistemskimi virusnimi okužbami, ki se jih ne zdravi, ali z očesnim herpesom simpleksom.

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

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 kortikosteroide na kateri koli način in pretehtati, kolikšna sta koristnost zdravljenja z njimi in nadzor astme, ter kolikšna je možnost zaviranja mladostnikove rasti, če kaže, da je ta počasnejša.

Višino otrok ali mladostnikov, ki dlje časa inhalirajo kortikosteroide, je treba redno spremljati. Če rastejo počasneje, je treba oceniti dosedanje zdravljenje in če je možno,

zmanjšati odmerek inhalacijskega kortikosteroida na najmanjšega, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov. Bolnika je treba napotiti tudi k pediatru, ki je specialist za bolezni dihal.

Med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov se lahko klinično pomembno zmanjša delovanje nadledvične žleze, še posebej, po podaljšanem zdravljenju z velikimi odmerki, zlasti večjimi 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 raziskavah po podaljšanem zdravljenju z  $\leq 800 \mu\text{g}$  inhalacijskega mometazonfuroata na dan ni bilo opaziti zmanjšane delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza.

Kadar je odziv premajhen ali če se pojavi huda eksacerbacija 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.

Bolniki z laktozno intoleranco: maksimalno priporočeni dnevni odmerek vsebuje 4,64 mg laktoze na dan. Ta količina načeloma 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, nelfinavira in ritonavira).

Sočasna uporaba vdihanega mometazonfuroata in močnega CYP3A4 encimskega zaviralca 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.

#### **4.6. Nosečnost in dojenje**

Ustreznih raziskav pri nosečnicah ni. V raziskavah z živalmi, ki so dobivale mometazonfuroat, so ugotovili – podobno kot pri uporabi drugih glukokortikoidov – toksično delovanje na reprodukcijske sposobnosti (glejte poglavje 5.3), vendar pa morebitna ogroženost ljudi ni znana.

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

Pri podganah se v mleko izloča majhna količina mometazonfuroata. Ni znano ali se mometazonfuroat izloča tudi v mleko pri ljudeh. Uporaba zdravila Asmanex Twisthaler pri ženskah, ki dojijo, pride v poštev le, če je pričakovana korist matere večja od vsakega tveganja za otroka.

#### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Asmanex Twisthaler nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8. Neželeni učinki**

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih se je v skupini, ki je prejela odmerek 400  $\mu\text{g}$  dvakrat na dan, zelo pogosto pojavljala ustna kandidiaza ( $> 10\%$ ), drugi pogosti z zdravljenjem povezani neželeni učinki (1 do 10%) pa 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 1.

<b>Preglednica 1. Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, ki so bili opaženi v kliničnih preskušanji in v obdobju trženja pri uporabi zdravila Asmanex Twisthaler prašek za inhaliranje po posameznih shemah zdravljenja in po jakostih, razvrščeni po organskih sistemih in najprimernejših izrazih po klasifikaciji MedDRA</b> <b>[zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10), občasni (≥ 1/1000 do &lt; 1/100), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) ]</b>				
Kategorija	QD (enkrat na dan)		BID (dvakrat na dan)	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
<b><u>Infekcijske in parazitske bolezni</u></b> kandidiaza	pogosti	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b><u>Bolezni imunskega sistema</u></b> preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, pruritusom, angioedemom in anafilaktično reakcijo	neznana	neznana	neznana	neznana
<b><u>Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora</u></b> faringitis disfonija poslabšanje astme, vključno z kašljem, dispnejo, sopihanjem in bronhospazmom	pogosti občasni neznana	pogosti pogosti neznana	pogosti pogosti neznana	pogosti pogosti neznana
<b><u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u></b> glavobol	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti

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 prijavljenimi 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 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Potrebno je takojšnje zdravljenje s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Zdravljenje z zdravilom Asmanex je treba nemudoma prekiniti, bolnikovo stanje oceniti in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Pri mladostnikih ali pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, ni bilo znakov povečanega tveganja za neželene učinke.

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 sodijo na primer supresija delovanja nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, 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.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Zaradi majhne sistemske biološke uporabnosti zdravila je le malo verjetno, da bi bilo potrebno kakršno koli zdravljenje. Bolnika zadošča po začetku prejemanja ustreznega predpisanega odmerka le opazovati.

Inhaliranje ali peroralno zaužitje prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko zmanjša delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza.

V primeru vdihovanja odmerka mometazonfuroata, večjega od priporočenega, je treba spremljati delovanje nadledvične žleze. Za nadzor astme se lahko še naprej uporablja zadosten odmerek mometazonfuroata.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhalacijo, Oznaka ATC: R03BA07

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- $\alpha$ ; mometazonfuroat je tudi močan zaviralec nastajanja LT ter citokinov Th<sub>2</sub>, IL-4 in IL-5 iz človeških celic T CD4+.

V raziskavah *in vitro* so ugotovili afiniteto vezave mometazonfuroata na humane receptorje za glukokortikoide, ki je približno 12-krat večja od afinitete deksametazona, sedemkrat večja od triamkinolon acetona, petkrat večja od budenozidove in enainpolkrat večja od flutikazonove.

V klinični raziskavi so ugotovili, da inhalacijski mometazonfuroat zmanjša odzivnost na adenozin monofosfat pri preodzivnih bolnikih. V drugi raziskavi so ugotovili, da sta se po petdnevni uporabi zdravila Asmanex Twisthaler bistveno skrajšali zgodnja in pozna faza reakcije po vdihavanju alergena, zmanjšala pa se je tudi prevelika odzivnost na metaholin.

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.

Pri astmatikih, ki so štiri tedne dobivali ponavljajoče se odmerke inhalacijskega mometazonfuroata, in sicer po 200  $\mu$ g dvakrat na dan do 1200  $\mu$ g enkrat na dan, ni bilo opaziti klinično pomembnega zaviranja delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Sistemski učinek se je pojavil le pri tistih, ki so dobivali po 1600  $\mu$ g na dan. V dolgotrajnih kliničnih raziskavah, v katerih so uporabljali dnevne odmerke do 800  $\mu$ g na podlagi zmanjšanja plazemske koncentracije kortizola ali nenormalnega odziva na kozintropin zmanjšane delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza ni bilo možno ugotoviti.

Med 28-dnevno klinično raziskavo, v kateri je 60 astmatikov prejelo po 400 µg, 800 µg ali 1200 µg zdravila Asmanex Twisthaler enkrat na dan ali pa 200 µg dvakrat na dan, se AUC plazemskega kortizola v 24 urah ni statistično pomembno zmanjšala.

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

V 12-tedenski dvojno slepi in s placebom kontrolirani raziskavi so na podlagi merjenja FEV<sub>1</sub> in PEF, izboljšane nadzora simptomov astme in zmanjšane potrebe po inhalacijskih agonistih β<sub>2</sub> ugotovili, da se je med zdravljenjem z zdravilom Asmanex Twisthaler v dnevni odmerki od 200 do 800 µg (enkrat na dan – zvečer) delovanje pljuč izboljšalo. Pri nekaterih bolnikih se je delovanje pljuč izboljšalo v 24 urah po začetku zdravljenja, čeprav se največji učinek ni pojavil po manj kot enem ali dveh tednih 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. Mometazonove plazemske koncentracije so po inhaliranju priporočenih dnevni odmerki 200 do 400 µg na splošno blizu ali pod mejo merljivosti iz analizi poskusov (50 pg/ml) in so zelo spremenljive.

Razporeditev: V<sub>d</sub> 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.

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

Izločanje: Po intravenski uporabi bolusa mometazonfuroata je končen t<sub>1/2</sub> približno štiri ure in pol. Radioaktivno označen peroralno inhaliran odmerek se izloči predvsem z blatom (74 %), nekaj pa s sečem (8 %).

## 5.3. Predklinični podatki o varnosti zdravila

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

Mometazonfuroat deluje, tako kot drugi glukokortikoidi, teratogeno pri glodavcih in kuncih. Pri podganah povzroča umbilikalno hernijo, nezaraščanje neba pri miših ter agenezo žolčnika, umbilikalno hernijo in flektirani sprednji tački pri kuncih. Samice podgan, kuncev in miši počasneje pridobivajo telesno maso, vpliva pa tudi na plodovo rast (manjša telesna masa in/ali poznejše okostenevanje ter manjše preživetje mišjih mladičev).

V dolgotrajnih raziskavah o karcinogenem delovanju inhalacijskega mometazonfuroata pri miših in podganah niso ugotovili statistično značilno večje incidence tumorjev.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodna laktoza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

niso znane

### **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

3 mesece po odprtju

### **6.4 Posebna opozorila za shranjevanje**

Po prvem odpiranju 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.

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

Zdravilo je na voljo v vsebniku s 60 vdih.

### **6.6 Navodilo za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Posebnih navodil ni.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Schering- Plough Europe, Rue de Stalle 73, Bruselj, Belgija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-1683/09

## **9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET**

02.11.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.09.2011