

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmanex Twisthaler, 400 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda dawka zawiera 400 mikrogramów *Mometasoni furoas* (mometazonu furoinianu zmikronizowanego).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Białe lub prawie białe aglomeraty proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące przewlekłej astmy oskrzelowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Asmanex Twisthaler jest przeznaczony do stosowania wyłącznie w postaci inhalacji. Może być stosowany u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Dawkowanie zależy od stopnia ciężkości astmy (kryteria podano niżej).

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą astmą oskrzelową:

Zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 400 mikrogramów raz na dobę. Wyniki badań sugerują, że lepszą kontrolę astmy uzyskuje się, gdy jednorazowa dawka dobową jest podawana wieczorem. U niektórych pacjentów można uzyskać lepsze wyniki, gdy dobową dawką 400 mikrogramów jest podawana w dwóch dawkach podzielonych (200 mikrogramów dwa razy na dobę).

Dawkę preparatu Asmanex Twisthaler należy ustalać indywidualnie i dobierać tak, aby uzyskać najmniejszą dawkę pozwalającą na skuteczną kontrolę astmy. U niektórych pacjentów dawka zmniejszona do 200 mikrogramów, podawana raz na dobę wieczorem, może stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą.

Pacjenci z ciężką astmą oskrzelową:

Zalecana dawka początkowa wynosi 400 mikrogramów dwa razy na dobę, co stanowi maksymalną zalecaną dawkę. Po uzyskaniu poprawy, należy ustalić najmniejszą dawkę preparatu Asmanex Twisthaler pozwalającą na skuteczną kontrolę objawów astmy.

U pacjentów z ciężką astmą, leczonych wcześniej doustnymi kortykosteroidami, leczenie preparatem Asmanex Twisthaler należy rozpoczynać równoległe ze zwykle stosowaną dawką podtrzymującą kortykosteroidu o działaniu ogólnym. Po około tygodniu jednoczesnego stosowania można rozpocząć

stopniowe odstawianie kortykosteroidu o działaniu ogólnym. Można to uzyskać zmniejszając dawkę dobową lub podając co drugą dawkę. Kolejne zmniejszenie dawki może być przeprowadzone po 1-2 - tygodniowej przerwie, zależnie od reakcji pacjenta. Ogólnie, każde zmniejszenie dawki nie powinno przekraczać 2,5 mg prednizonu lub jego równoważnika na dobę.

Stanowczo zaleca się powolne odstawianie leku. Podczas odstawiania doustnych kortykosteroidów pacjenci muszą być dokładnie kontrolowani, czy nie występują u nich objawy niestabilnej astmy, włączając badanie czynnościowe dróg oddechowych, oraz niewydolność kory nadnerczy (patrz punkt 4.4.).

Należy pouczyć pacjenta, że preparat Asmanex Twisthaler nie jest przeznaczony do stosowania "na żądanie", jako lek łagodzący ostre objawy. Aby uzyskać korzyści terapeutyczne, preparat musi być przyjmowany regularnie, nawet wtedy gdy nie występują objawy astmy.

Kryteria:

Astma łagodna: objawy występują częściej niż jeden raz w tygodniu, lecz rzadziej niż jeden raz w ciągu doby; zaostrzenie może wpływać na codzienną aktywność i sen; nocne napady astmy występują częściej niż 2 razy w miesiącu; szczytowy przepływ wydechowy (PEF) lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) większe od 80% wartości należnej; zmienność PEF 20-30%.

Astma umiarkowana: objawy występują codziennie; zaostrzenie wpływa na codzienną aktywność i sen; nocne napady astmy występują częściej niż jeden raz w tygodniu; codzienne stosowanie krótko działającego leku pobudzającego receptory β_2 -adrenergiczne (beta₂-agonisty); szczytowy przepływ wydechowy (PEF) lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) większe od 60%, lecz mniejsze od 80% wartości należnej; zmienność PEF większa od 30%.

Astma ciężka: ciągle utrzymujące się objawy; częste zaostrzenia; częste objawy nocne; aktywność fizyczna ograniczona objawami astmy; szczytowy przepływ wydechowy (PEF) lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) nie większe od 60% wartości należnej; zmienność PEF większa od 30%.

Szczególne grupy pacjentów:

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Ze względu na brak danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat): Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Pacjentów należy pouczyć, jak prawidłowo używać inhalator (patrz niżej).

Sposób stosowania

Przed zdjęciem nasadki należy upewnić się, że licznik i wskaźnik na nasadce są w jednej linii. W celu otwarcia inhalatora należy zdjąć białą nasadkę trzymając urządzenie pionowo (różową podstawką do dołu), chwycić za podstawkę i przekręcić nasadkę w stronę przeciwną do ruchu wskazówek zegara. Licznik zarejestruje zmniejszenie liczby pozostałych dawek o jedną. Należy pouczyć pacjenta, aby umieścił inhalator w ustach, zamknął wargi wokół ustnika i wykonał szybki i głęboki wdech. Następnie inhalator należy wyjąć z ust i wstrzymać oddech przez 10 sekund, lub tak długo, jak to jest możliwe. Pacjent nie powinien wydychać powietrza przez inhalator. W celu zamknięcia inhalatora, należy trzymając urządzenie pionowo nałożyć nasadkę natychmiast po każdej inhalacji, ładując następną dawkę przez przekręcenie nasadki zgodnie z ruchem wskazówek zegara i jednoczesne delikatne naciśnięcie, aż do usłyszenia dźwięku kliknięcia, co oznacza całkowite zamknięcie nasadki. Strzałka na nasadce znajduje się w jednej linii z okienkiem licznika. Zaleca się, aby po inhalacji pacjent wypłukał jamę ustną wodą i wypłuk ją. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia kandydozy.

Wskaźnik cyfrowy wskaże, kiedy będzie dostarczona ostatnia dawka; po dawce 01 licznik wskaże 00 i nasadka zostanie zamknięta. Wówczas należy urządzenie wyrzucić. Cały czas inhalator powinien być

czysty i suchy. Zewnętrzna część ustnika może być czyszczona za pomocą suchej ściereczki lub chusteczki higienicznej. Inhalatora nie należy myć. Należy unikać kontaktu inhalatora z wodą.

Szczegółowa instrukcja jest zawarta w ulotce dla pacjenta.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość (alergia) na substancję czynną lub na substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1.).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie badań klinicznych u niektórych pacjentów wystąpiła kandydoza jamy ustnej, która związana jest ze stosowaniem tej grupy leków. Zakażenie to należy leczyć odpowiednimi lekami przeciwgrzybiczymi, a u niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie stosowania preparatu Asmanex Twisthaler (patrz 4.8.).

W czasie stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie w dużych dawkach przez długi okres, mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe. Wystąpienie działań ogólnoustrojowych podczas podawania kortykosteroidów wziewnych jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas stosowania doustnych kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę. Z tego powodu ważne jest, aby stosować możliwie najmniejszą dawkę kortykosteroidu wziewnego pozwalającą na skuteczną kontrolę objawów astmy.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których ogólnie działające kortykosteroidy zamieniane są na podawany wziewnie furoinian mometazonu. Podczas zmiany lub po zmianie kortykosteroidów podawanych ogólnie na kortykosteroidy podawane wziewnie, które charakteryzują się słabszym działaniem ogólnym, u chorych na astmę występowały przypadki zgonów z powodu niewydolności nadnerczy. Po odstawieniu kortykosteroidu działającego ogólnie musi upłynąć kilka miesięcy, aby przywrócić prawidłową czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Podczas zmniejszania dawki, u niektórych pacjentów pomimo poprawy czynności płuc wystąpić mogą objawy związane z odstawieniem kortykosteroidów działających ogólnie, np. bóle mięśni i stawów, zmęczenie i depresja. Pacjentów takich należy zachęcać do kontynuowania leczenia preparatem Asmanex Twisthaler i odstawiania kortykosteroidów działających ogólnie, jeżeli nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy. Jeśli wystąpią objawy niewydolności kory nadnerczy, należy okresowo zwiększyć dawkę kortykosteroidów działających ogólnie, a następnie wolniej zmniejszać dawkę.

W czasie stresu, np. urazy, zabiegi chirurgiczne, zakażenia lub ciężkie napady astmy, u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów działających ogólnie będzie konieczne dodatkowe, krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami działającymi ogólnie, których dawkę należy stopniowo zmniejszać w miarę ustępowania objawów.

Zaleca się, aby ci pacjenci mieli ze sobą zapas kortykosteroidów doustnych i kartę ostrzegawczą informującą o ich stanie oraz zalecanej dawce kortykosteroidów działających ogólnie stosowanej w sytuacjach stresowych. Zaleca się okresowe badanie czynności kory nadnerczy, szczególnie pomiary stężenia kortyzolu w osoczu we wczesnych godzinach porannych.

Przestawienie pacjentów z leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie na leczenie preparatem Asmanex Twisthaler może ujawnić istniejące objawy alergii, które wcześniej były hamowane przez kortykosteroidy działające ogólnie. W takiej sytuacji zaleca się leczenie objawowe.

Furoinian mometazonu nie jest uważany za lek rozszerzający oskrzela i nie jest wskazany w celu szybkiego złagodzenia skurczu oskrzeli lub napadu astmy. W związku z tym pacjentów należy pouczyć, aby mieli ze sobą inhalator z odpowiednim krótko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela w celu zastosowania go, w razie konieczności.

Należy pouczyć pacjenta o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli podczas stosowania preparatu Asmanex Twisthaler wystąpią objawy astmy, które nie ustępują po zastosowaniu leków rozszerzających oskrzela lub szczytowy przepływ zmniejsza się. Może to wskazywać na zaostrzenie astmy. W takich przypadkach może być konieczne podanie kortykosteroidów działających ogólnie. W tej grupie pacjentów należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki furoinianu mometazonu do zalecanej maksymalnej dawki podtrzymującej.

Stosowanie preparatu Asmanex Twisthaler częściej pozwala na lepszą kontrolę objawów astmy z jednocześnie mniejszym zahamowaniem czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza niż w przypadku podawania równoważnych doustnych dawek prednizonu. Pomimo, że furoinian mometazonu w zalecanych dawkach charakteryzuje się niską ogólną dostępnością biologiczną, jest wchłaniany do krążenia i może wykazywać działanie ogólnoustrojowe po podaniu dużych dawek. Z tego powodu, aby utrzymać jego potencjalnie mały wpływ hamujący na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza nie należy przekraczać zalecanych dawek leku; należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta najmniejszą skuteczną dawkę.

Brak dowodów na to, że stosowanie leku w dawkach większych niż zalecane, zwiększa jego skuteczność.

Jeśli to jest możliwe, należy zachować ostrożność stosując preparat Asmanex Twisthaler u pacjentów: z czynną, nie leczoną gruźlicą lub nieaktywnymi gruźliczymi zakażeniami układu oddechowego, nie leczonymi zakażeniami grzybiczymi, bakteryjnymi i ogólnymi zakażeniami wirusowymi lub oczną postacią opryszczki.

Należy poinformować pacjentów otrzymujących kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne o ryzyku związanym z kontaktem z niektórymi chorobami zakaźnymi (np. ospa wietrzna, odra) oraz o konieczności zasięgnięcia porady lekarza w przypadku, gdy dojdzie do kontaktu z nimi. Jest to szczególnie ważne w przypadku dzieci.

W wyniku nieprawidłowego leczenia chorób przewlekłych takich jak astma lub w wyniku stosowania kortykosteroidów wystąpić może spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży. Lekarze powinni dokładnie kontrolować wzrost u młodzieży przyjmującej kortykosteroidy, niezależnie od drogi podania. W przypadku spowolnienia wzrostu należy rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami i lepszej kontroli astmy wobec możliwości zahamowania wzrostu.

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu u dzieci i młodzieży leczonych długotrwale wziewnymi kortykosteroidami. W przypadku spowolnienia wzrostu należy, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawkę wziewnego kortykosteroidu do najmniejszej dawki, skutecznie łagodzącej objawy. Należy również rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry specjalizującego się w chorobach układu oddechowego.

Podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza w dużych dawkach przez długi okres lub w dawkach większych niż zalecane, może wystąpić istotne klinicznie zahamowanie czynności kory nadnerczy. W czasie stresu lub planowanych zabiegów chirurgicznych należy brać pod uwagę konieczność dodatkowego podania kortykosteroidów o działaniu ogólnym. Jednakże podczas badań klinicznych nie odnotowano przypadku zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza spowodowanego długotrwałym stosowaniem wziewnego furoinianu mometazonu w dawkach ≤ 800 mikrogramów na dobę.

W przypadku braku odpowiedzi lub ciężkiego zaostrzenia objawów astmy należy zwiększyć podtrzymującą dawkę wziewnego furoinianu mometazonu, a w razie potrzeby, podać kortykosteroidy o działaniu ogólnym i (lub) antybiotyki w przypadku podejrzenia zakażenia oraz zastosować leczenie beta-agonistą.

Należy pouczyć pacjenta, że nie należy nagle przerywać leczenia preparatem Asmanex Twisthaler.

Pacjenci z nietolerancją laktozy: Maksymalna zalecana dawka dobowa preparatu zawiera 4,64 mg laktozy. Preparatu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na bardzo małe stężenie w osoczu, osiągnięte po podaniu wziewnym, wystąpienie klinicznie istotnych interakcji jest mało prawdopodobne. Jednakże równoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, nelfinawir, rytonawir) może prowadzić do zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia na furoinian mometazonu.

Równoczesne stosowanie wziewnego furoinianu mometazonu z silnym inhibitorem enzymu CYP3A4, ketokonazolem, powoduje niewielkie, lecz granicznie istotne ($p=0,09$) zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kortyzolu w surowicy od czasu (AUC_{0-24}) oraz w przybliżeniu dwukrotne zwiększenie stężenia mometazonu w osoczu.

4.6. Cięża i laktacja

Brak odpowiednich badań u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, podobnie jak w przypadku innych kortykosteroidów, wykazały toksyczny wpływ furoinianu mometazonu na rozrodczość (patrz punkt 5.3.); jednak potencjalne ryzyko dla człowieka jest nieznane.

Tak jak w przypadku innych wziewnych kortykosteroidów, furoinianu mometazonu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla matki, płodu lub niemowlęcia. Należy dokładnie obserwować niemowlęta, których matki w czasie ciąży przyjmowały kortykosteroidy, czy nie występuje u nich niedoczynność nadnerczy.

Wiadomo, że furoinian mometazonu jest wydalany w niewielkich ilościach z mlekiem szczurów. Brak danych, czy furoinian mometazonu jest również wydalany z mlekiem u ludzi. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Asmanex Twisthaler u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Furoinian mometazonu w postaci wziewnej nie wpływa lub wpływa nieznacznie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, bardzo często (>10%) występowała kandydoza jamy ustnej w grupie pacjentów otrzymujących 400 mikrogramów furoinianu mometazonu dwa razy na dobę; innymi często występującymi (1-10%), związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi były: zapalenie gardła, ból głowy, dysfonia (Tabela 1).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Asmanex Twisthaler w porównaniu z placebo (P), przedstawione według schematu dawkowania

Klasyfikacja układów i narządów	Podanie raz na dobę		Podanie dwa razy na dobę	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Kandydoza	1%	1%	5%	14%
Zaburzenia ucha i błędnika Dysfonia	<P	jak w P	1%	2%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Zapalenie gardła	2%	jak w P	2%	6%
Zaburzenia ogólne Bóle głowy	1%	1%	jak w P	1%

Częstość (wg Rady Międzynarodowych Medycznych Organizacji Naukowych - CIOMS): Niezbyt często = <1%, Często = >1%-10%, Bardzo często = >10%.

Podczas stosowania furoinianu mometazonu w dawce 200 mikrogramów lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę, kandydoza jamy ustnej występowała odpowiednio u 6% i 15% pacjentów. Przy schemacie dawkowania raz na dobę kandydoza występowała z częstością 2% (dla obydwu dawek).

Przy schemacie dawkowania dwa razy na dobę, zapalenie gardła związane z leczeniem występowało u 4% i 8% pacjentów przyjmujących odpowiednio 200 mikrogramów i 400 mikrogramów furoinianu mometazonu. Podczas stosowania preparatu raz na dobę zapalenia gardła występowało z częstością 4% (dawka 200 mikrogramów) i 2% (dawka 400 mikrogramów).

Kandydoza jamy ustnej wystąpiła u 20%, a dysfonia u 7% pacjentów przyjmujących doustnie kortykosteroidy i leczonych preparatem Asmanex Twisthaler w dawce 400 mikrogramów dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Uważa się, że objawy te są związane z leczeniem.

Niezbyt często opisywano takie działania niepożądane, jak: suchość w jamie ustnej i gardle, niestrawność, zwiększenie masy ciała, kołatanie serca.

Brak danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u młodzieży i pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Tak jak w przypadku innych leków wziewnych stosowanych w astmie, po podaniu leku może wystąpić skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świstania. Jeśli skurcz oskrzeli występuje po podaniu preparatu Asmanex Twisthaler, zalecane jest natychmiastowe zastosowanie szybko działających wziewnych leków rozszerzających oskrzela. Z tego powodu pacjenta należy pouczyć, aby zawsze miał przy sobie inhalator z odpowiednim lekiem rozszerzającym oskrzela. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu Asmanex Twisthaler i zastosować alternatywne leczenie.

Możliwe jest wystąpienie działania ogólnoustrojowego kortykosteroidów stosowanych wziewnie, szczególnie podczas stosowania dużych dawek przez długi okres. Może wówczas dojść do zahamowania czynności kory nadnerczy, opóźnienia wzrostu dzieci i młodzieży, zmniejszenia gęstości mineralnej kości, zaćmy i jaskry.

Podczas stosowania wziewnych kortykosteroidów rzadko występowały: jaskra i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe i (lub) zaćma.

Tak jak w przypadku innych glikokortykosteroidów należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, takich jak: wysypka, pokrzywka, świąd, rumień i obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła.

4.9. Przedawkowanie

Ze względu na niewielką ogólną biodostępność preparatu jest mało prawdopodobne, aby przedawkowanie wymagało jakiegokolwiek innego postępowania niż obserwacja pacjenta, po której należy rozpocząć podawanie odpowiedniej zalecanej dawki.

Podawanie wziewne lub doustne kortykosteroidów w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Podczas wziewnego stosowania furoinianu mometazonu w dawkach większych niż zalecane, należy kontrolować czynność nadnerczy. Leczenie furoinianem mometazonu można kontynuować stosując dawkę wystarczającą do kontroli objawów astmy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane wziewnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; glikokortykosteroidy. Kod ATC: R03 B A07

Furoinian mometazonu jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne.

Prawdopodobnie główny mechanizm odpowiedzialny za działanie furoinianu mometazonu związany jest z jego zdolnością do hamowania uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. *In vitro* furoinian mometazonu hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W kulturach komórkowych furoinian mometazonu wykazywał dużą siłę hamowania syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów (LT). Ponadto jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th₂, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.

In vitro furoinian mometazonu wykazywał powinowactwo do ludzkich receptorów glikokortykosteroidowych. Jest ono około 12 razy większe niż deksametazonu, 7 razy większe niż acetonidu triamcynolonu, 5 razy większe niż budezonidu i 1,5 raza większe niż flutykazonu.

W badaniach klinicznych furoinian mometazonu podawany wziewnie zmniejszał wrażliwość dróg oddechowych na monofosforan adenozyliny u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli. W innym badaniu, wcześniejsze podawanie preparatu Asmanex Twisthaler przez 5 dni istotnie łagodziło wczesną i późną fazę reakcji wywołanej podanym wziewnie alergenem, jak również zmniejszało indukowaną alergenem nadwrażliwość na metacholinę.

Wykazano również, że podawanie wziewne furoinianu mometazonu spowodowało zmniejszenie wzrostu liczby komórek reakcji zapalnej w płwocinie, po indukcji wywołanej alergenem i metacholiną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Wielokrotne, 4 tygodniowe, podawanie wziewne furoinianu mometazonu w dawkach od 200 mikrogramów dwa razy na dobę do 1200 mikrogramów raz na dobę pacjentom z astmą, nie wykazało istotnego klinicznie zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, po żadnej z

podawanych dawek. Działanie ogólnoustrojowe odnotowano jedynie po dawce 1600 mikrogramów na dobę.

W długotrwałych badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 800 mikrogramów na dobę, nie stwierdzono zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, ocenianej na podstawie porannego zmniejszenia stężenia kortyzolu w osoczu lub nieprawidłowej odpowiedzi na kosyntropinę.

W 28-dniowym badaniu klinicznym, z udziałem 60 pacjentów z astmą, podawanie preparatu Asmanex Twisthaler w dawkach 400 mikrogramów, 800 mikrogramów lub 1200 mikrogramów raz na dobę lub 200 mikrogramów dwa razy na dobę nie spowodowało statystycznie istotnego zmniejszenia AUC_{0-24} kortyzolu w osoczu.

Potencjalne działanie ogólnoustrojowe furoinianu mometazonu podawanego dwa razy na dobę oceniano w badaniu kontrolowanym z inną substancją czynną oraz placebo, w którym porównywano AUC_{0-24} kortyzolu w osoczu u 64 dorosłych pacjentów z astmą otrzymujących przez 28 dni furoinian mometazonu w dawce 400 mikrogramów dwa razy na dobę, 800 mikrogramów dwa razy na dobę lub prednizon w dawce 10 mg raz na dobę. Furoinian mometazonu podawany w dawce 400 mikrogramów dwa razy na dobę zmniejszał wartości $AUC_{(0-24)}$ kortyzolu w osoczu o 10-25% w stosunku do placebo. Furoinian mometazonu podawany w dawce 800 mikrogramów dwa razy na dobę zmniejszał wartości $AUC_{(0-24)}$ kortyzolu w osoczu o 21-40 % w stosunku do placebo. Zmniejszenie stężenia kortyzolu po podaniu prednizonu w dawce 10 mg raz na dobę było istotnie większe, zarówno w porównaniu z placebo, jak i grupami otrzymującymi furoinian mometazonu.

Badania kontrolowane placebo z podwójną ślepą próbą, trwające 12 tygodni wykazały, że podawanie preparatu Asmanex Twisthaler w dawkach od 200 mikrogramów (raz na dobę, wieczorem) do 800 mikrogramów raz na dobę, spowodowało poprawę czynności płuc wyrażoną natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV_1) i szczytowym przepływem wydechowym, poprawę kontroli objawów astmy oraz zmniejszenie zapotrzebowania na wziewne leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne. Poprawa czynności płuc wystąpiła u niektórych pacjentów w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia pomimo, że maksymalne korzystne działanie nie występowało przed upływem 1-2 tygodni lub dłuższego okresu. Uzyskana poprawa czynności płuc utrzymywała się przez cały okres leczenia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Ogólnoustrojowa biodostępność furoinianu mometazonu po podaniu wziewnym zdrowym ochotnikom jest mała. Wynika to ze słabego wchłaniania z płuc i jelit oraz intensywnego metabolizmu pierwszego przejścia. Stężenia furoinianu mometazonu w osoczu po wziewnym podaniu zalecanych dawek od 200 do 400 mikrogramów na dobę były bliskie lub poniżej granicy oznaczalności (50 pg/ml) i wykazywały dużą zmienność.

Dystrybucja: Po podaniu dożylnym w postaci bolusa objętość dystrybucji (V_d) wynosi 332 l. W warunkach *in vitro* wiązanie furoinianu mometazonu z białkami wynosi od 98% do 99% w zakresie stężeń od 5 do 500 ng/ml.

Metabolizm: Część podanej wziewnie dawki furoinianu mometazonu, która jest polykana i wchłania się z przewodu pokarmowego, jest w dużym stopniu metabolizowana do licznych metabolitów. W osoczu nie wykryto głównego metabolitu. W mikrosomach wątroby człowieka mometazon jest metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 3A4 (CYP3A4).

Wydalenie: Po dożylnym podaniu bolusa furoinianu mometazonu końcowy okres półtrwania - $t_{1/2}$ wynosi około 4,5 godzin. Znakowana radioaktywnie dawka leku podana wziewnie jest wydalana głównie z kałem (74%) i w mniejszym stopniu z moczem (8%).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie obserwowane działania toksyczne są typowe dla tej grupy związków i są związane z silnym działaniem farmakologicznym glikokortykosteroidów.

Tak jak inne glikokortykosteroidy, furoinian mometazonu jest teratogenem dla gryzoni i królików. Stwierdzono przepuklinę pępkową u szczurów, rozszerzenie podniebienia u myszy oraz brak pęcherzyka żółciowego, przepuklinę pępkową i zniekształcenie przednich kończyn u królików. Odnotowano także zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, wpływ na wzrost płodu (zmniejszenie masy ciała płodu i (lub) opóźnione kostnienie) u szczurów, królików i myszy oraz zmniejszenie przeżywalności potomstwa myszy.

W długotrwałych badaniach działania rakotwórczego u myszy i szczurów nie odnotowano istotnego statystycznie zwiększenia częstości występowania nowotworów.

Furoinian mometazonu nie wykazywał działania genotoksycznego w standardowych testach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna (zawiera białka mleka).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

2 miesiące po otwarciu.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu do czasu otwarcia.

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator proszkowy, wielodawkowy składający się z ustnika, podstawki zawierającej okienko z licznikiem dawek, oraz nasadki, po przekręceniu, której licznik dawek obejmuje jedną, kolejną dawkę. Licznik na inhalatorze wskazuje liczbę pozostałych dawek.

Inhalator proszkowy jest barwy białej z różową podstawką. Zbudowany jest z kopolimeru polipropylenu, tereftalanu polibutylenu, poliestru, akrylonitrylo-butadieno-styrenu, kauczuku bromobutyloвого i nierdzewnej stali. Posiada wkład z osuszaczem z żelu krzemionkowego w białej polipropylenowej nasadce. Inhalator jest zamknięty w opakowaniu z laminowanej folii aluminiowej, umieszczonym w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera:

30 dawek – inhalator po 30 dawek

60 dawek – inhalator po 60 dawek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Schering-Plough Europe

Rue de Stalle 73

B-1180 Bruksela

Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11066

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29 kwietnia 2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27 października 2008