

1. LEGEMIDLETS NAVN

Asmanex Twisthaler 200 mikrogram inhalasjonspulver.
Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalasjonspulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose inneholder 200, respektive 400 mikrogram mometasonfuroat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Maksimalt anbefalt daglig dose inneholder 4,64 mg laktose per dag.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver.
Hvite til off-white pulveragglomerater.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Asmanex Twisthaler 200 mikrogram og 400 mikrogram inhalasjonspulver er indisert til voksne og ungdom over 12 år til vedlikeholdsbehandling for å kontrollere vedvarende astma.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Asmanex Twisthaler 200 mikrogram og 400 mikrogram inhalasjonspulver skal kun administreres ved oral inhalasjon. Pasientene bør anbefales å skylle munnen med vann etter hver dose og spytte ut innholdet uten å svelge.

Dosering

Doseringsanbefalinger er basert på alvorlighetsgraden av astmaen (se kriterier nedenfor).

Pasienter med vedvarende mild til moderat astma: For disse pasientene er den anbefalte startdosen 400 mikrogram én gang daglig. Data gir holdepunkter for at bedret astmakontroll oppnås dersom dosering én gang daglig gis om kvelden. Enkelte pasienter kan oppnå bedre kontroll ved 400 mikrogram daglig fordelt på to enkeltdoser (200 mikrogram to ganger om dagen).

Dosen av Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver bør individualiseres og titreres til lavest mulige dose som effektivt opprettholder kontroll av astmaen. Reduksjon av dosen til 200 mikrogram én gang daglig gitt om kvelden, kan være en effektiv vedlikeholdsdose for enkelte pasienter.

Pasienter med alvorlig astma: Den anbefalte startdosen er 400 mikrogram to ganger daglig. Dette er den maksimale anbefalte dosen. Når symptomene er under kontroll, titreres Asmanex Twisthaler til laveste effektive dose.

Hos pasienter med alvorlig astma og som tidligere har brukt orale kortikosteroider, vil Asmanex Twisthaler i starten gis samtidig med pasientens vanlige vedlikeholdsdose av systemisk kortikosteroid. Etter cirka en uke startes en gradvis seponering av det systemiske steroidet enten ved en reduksjon av daglig dose eller annenhver daglig dose. Den neste reduksjonen gjøres etter et intervall på en eller to uker, avhengig av pasientens respons. Vanligvis skal denne nedtrappingen ikke overskride en

reduksjon på 2,5 mg prednison (eller tilsvarende) daglig.

Det anbefales nedtrapping over lang tid. Under nedtrappingen av perorale kortikosteroider må pasientene overvåkes nøye for tegn på ustabil astma, inklusive objektive målinger av lungefunksjonen, samt for binyresvikt (se pkt. 4.4).

Pasienten bør informeres om at Asmanex Twisthaler ikke skal brukes "ved behov" for å behandle akutte symptomer, og at dette legemidlet må tas regelmessig for å opprettholde den terapeutiske effekten også når han eller hun er asymptomatisk.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Asmanex Twisthaler 200 mikrogram og 400 mikrogram hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter eldre enn 65 år

Ingen dosejustering er nødvendig hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Dette produktet er kun til inhalasjon.

Pasienten må instrueres i riktig bruk av inhalatoren (se nedenfor).

Pasienten bør sitte eller stå oppreist når produktet inhaleres.

Før hetten fjernes må man forsikre seg om at doseindikatoren og viseren på hetten er på en rett linje. Inhalatoren åpnes ved å fjerne den hvite hetten mens den holdes loddrett (endestykket vender ned). Endestykket er rosafarget for Asmanex 200 mikrogram og rødbrunt for Asmanex 400 mikrogram. Ta et godt tak i endestykket og vri hetten mot klokken. Doseindikatoren vil telle ned med ett tall av gangen. Instruér pasienten i å plassere inhalatoren i munnen, slutte leppene tett rundt munnstykket og puste hurtig og dypt inn. Deretter fjernes inhalatoren fra munnen og pusten holdes i cirka 10 sekunder eller så lenge det føles komfortabelt. Pasienten må ikke puste ut gjennom inhalatoren. Hetten settes umiddelbart på etter hver inhalasjon for å lukke inhalatoren. For å lade til neste inhalasjon må hetten vris med klokken mens den forsiktig presses ned inntil det høres et klikk og inhalatoren er fullstendig lukket. Viseren på hetten må være på rett linje med doseindikatoren. Pasientene anbefales å skylle munnen med vann etter inhalasjonen og spytte ut innholdet uten å svelge. Dette vil være med på å redusere risikoen for candidainfeksjon.

Vinduet vil indikere når den siste dosen er avgitt. Etter dose 01 vil doseindikatoren vise 00 og hetten låses når den vris på plass. Inhalatoren må da kasseres. Inhalatoren må alltid holdes ren og tørr. Utsiden av munnstykket kan rengjøres med en tørr klut eller en papirserviett. Ikke vask inhalatoren. Unngå kontakt med vann.

For detaljert bruksanvisning, se Pakningsvedlegg.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Orofaryngeal candidainfeksjon

I kliniske studier med Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver oppsto det hos enkelte pasienter oral candidainfeksjon, noe som er assosiert med bruk av denne gruppen legemidler. Denne infeksjonen kan kreve behandling med et egnet antimykotikum og hos noen pasienter må behandlingen med Asmanex Twisthaler avbrytes (se pkt. 4.8). Pasienten bør anbefales å skylle munnen med vann etter å ha tatt Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver og spytte ut innholdet uten å svelge.

Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter av inhalasjonssteroider kan inntreffe spesielt ved bruk av høye doser over lang tid. Disse effektene oppstår med mye mindre sannsynlighet enn ved bruk av orale kortikosteroider, og kan variere mellom ulike pasienter og mellom ulike kortikosteroider. Mulige systemiske effekter kan inkludere Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, reduksjon i benmineralitet, katarakter, glaukom, og mer sjeldent, en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter som psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Det er derfor viktig at dosen med inhalasjonskortikosteroid titreres til lavest mulig dose som effektivt opprettholder kontroll av astmaen.

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale (gjelder også intranasale, inhalerte og intraokulære) kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker til synsforstyrrelsene. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Overføring fra systemisk kortikosteroidbehandling

Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter som går over fra systemisk aktive kortikosteroider til inhalasjonsbehandling med Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver, da det har forekommet dødsfall som følge av binyresvikt hos astmapasienter under og etter overgang fra systemiske kortikosteroider til mindre systemisk tilgjengelige inhalasjonssteroider. Etter seponering av systemiske kortikosteroider kreves det noen måneder for å gjenopprette hypothalamus-hypofyse-binyre(HPA)-akse funksjonen.

I løpet av dosereduksjonen kan enkelte pasienter oppleve symptomer på systemisk kortikosteroidabstinens, f.eks. ledd- og/eller muskelsmerter, slapphet eller depresjon, til tross for opprettholdelse eller til og med forbedring av lungefunksjonen. Disse pasientene må oppmuntres til å både fortsette behandlingen med Asmanex Twisthaler og gradvis seponere behandlingen med systemiske kortikosteroider hvis ikke objektive symptomer på binyresvikt er tilstede. Dersom det sees tegn på binyresvikt, økes den systemiske kortikosteroiddosen midlertidig og deretter fortsettes den gradvise seponeringen langsommere.

I perioder med stress, inklusive traume, kirurgisk inngrep eller infeksjon, eller et alvorlig astmaanfall kan pasienter som har gått over fra systemiske kortikosteroider trenge tilleggsbehandling med et systemisk kortikosteroid i en kort periode. Det systemiske kortikosteroidet trappes gradvis ned ettersom symptomene avtar.

Det er anbefalt at disse pasientene har med seg perorale kortikosteroider og et advarselskort som opplyser om deres behov og anbefalt dose av systemisk kortikosteroid i stressperioder. Periodisk testing av binyrebarkfunksjonen anbefales, spesielt målinger av plasmakortisolnivåer tidlig om morgenen.

Overføring av pasienter fra systemisk kortikosteroidbehandling til Asmanex Twisthaler kan avmaskere tidligere eksisterende allergi som har vært dempet av systemisk kortikosteroidbehandling. Dersom dette inntreffer, anbefales symptomatisk behandling.

Effekt på HPA-akse funksjon

Astmakontroll ved bruk av Asmanex Twisthaler har vist å gi en svakere suppresjon av HPA-akse funksjonen enn terapeutisk ekvivalente orale doser med prednison. Selv om mometasonfuroat har vist lav systemisk biotilgjengelighet ved den anbefalte doseringen, tas det opp i sirkulasjonen og kan ved høyere doser være systemisk aktiv. For derfor å opprettholde mometasonfuroats begrensede potensiale for HPA-akse suppresjon, skal ikke anbefalt dose av Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver overskrides og dosen må titreres til lavest mulig effektive dose for hver pasient.

Akutte astmaepisoderr

Som for andre astmamedikamenter til inhalasjon kan bronkospasme med en umiddelbar økning i pipende pust oppstå etter dosering. Dersom bronkospasme oppstår etter dosering med Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver, anbefales en umiddelbar behandling med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalasjon. Pasienten bør derfor anbefales å ha en egnet beta₂-agonist-inneholdende bronkodilator lett tilgjengelig hele tiden. I slike tilfeller skal behandlingen med Asmanex Twisthaler umiddelbart avsluttes og alternativ behandling igangsettes.

Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver skal ikke anses som en bronkodilator og er ikke indisert for rask lindring av bronkospasmer eller astmaanfall. Pasienter bør derfor anbefales å ha en egnet korttidsvirkende beta₂-agonist-inneholdende bronkodilator til inhalasjon lett tilgjengelig til bruk ved behov. Pasientene bør også informeres om å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis deres astma forverres plutselig.

Forverring av astma

Pasienter bør informeres om straks å kontakte lege dersom astmaanfall ikke responderer på bronkodilatorer under behandling med dette produktet eller hvis PEF-målingene faller. Dette kan indikere forverring av astmaen. Ved slike tilfeller kan pasientene trenge systemisk kortikosteroidbehandling. Hos disse pasientene kan det vurderes å titrere dosen til maksimalt anbefalt vedlikeholdsdose med mometasonfuroat til inhalasjon.

Immunsuppresjon

Asmanex Twisthaler brukes med forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, hos pasienter med aktive eller latente tuberkuløse infeksjoner i luftveiene, ved ubehandlede sopp- eller bakterieinfeksjoner, ved ubehandlede systemiske virusinfeksjoner eller okulær herpes simplex.

Pasienter som får kortikosteroider eller andre immunsuppresiva må gjøres oppmerksomme på risikoen ved eksponering for visse infeksjoner (f.eks. vannkopper, meslinger) og på viktigheten av å søke medisinsk hjelp dersom man utsettes for denne typen smitte. Dette er spesielt viktig hos barn.

Effekt på vekst

En reduksjon i veksthastigheten hos barn eller ungdom kan oppstå som et resultat av utilstrekkelig kontroll av kroniske sykdommer slik som astma eller etter bruk av kortikosteroider som behandling. Leger rådes til å følge veksten til ungdom som tar kortikosteroider i enhver administrasjonsform nøye, og å veie nytten av kortikosteroidterapi og astmakontroll opp mot muligheten for veksthemming dersom veksten til en ungdom ser ut til å være forsinket.

Dersom veksten er forsinket skal behandlingen revurderes med den hensikt på om mulig å redusere dosen av inhalasjonssteroid til laveste dose hvor effektiv kontroll av symptomene oppnås. I tillegg bør det overveies å henvise pasienten til en lungespesialist for barn.

Binyresuppresjon

Bruk av inhalasjonssteroider kan føre til en klinisk signifikant binyresuppresjon, spesielt etter høydose langtidsbehandling og da særlig ved høyere doser enn det som er anbefalt. Dette må overveies i perioder med stress eller før planlagte operasjoner når tillegg av systemiske kortikosteroider kan være nødvendig. I kliniske forsøk var det imidlertid ingen tegn på HPA-akse suppresjon etter langtidsbehandling med Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver ved doser på ≤ 800 mikrogram per dag.

Dose vurdering

Mangel på respons eller alvorlig forverring av astma bør behandles ved å øke vedlikeholdsdosen av mometasonfuroat til inhalasjon og dersom nødvendig, ved å gi et systemisk kortikosteroid og/eller et antibiotikum dersom det foreligger en mistenkt infeksjon, og ved bruk av beta-agonistterapi.

Pasienten bør advares mot brå seponering av behandlingen med Asmanex Twisthaler.

Det er ikke vist at effekten av dette produktet øker ved å overskride de anbefalte doser.

Pasienter med laktoseintoleranse

Den maksimalt anbefalte daglige dosen inneholder 4,64 mg laktose per dag. Denne mengden vil normalt ikke føre til problemer hos laktoseintolerante mennesker.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den svært lave plasmakonsentrasjonen etter inhalasjon er klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner lite sannsynlig. Det kan derimot være potensiale for et økt systemisk opptak av mometasonfuroat dersom sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, kobicistat) gis samtidig. Når inhalert mometasonfuroat gis samtidig med den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol, gir dette en liten, men marginalt signifikant ($p=0,09$) reduksjon i serum-kortisol AUC₍₀₋₂₄₎ og resulterte i en tilnærmet dobling i plasmakonsentrasjonen av mometasonfuroat.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrenset mengde data på bruk av mometasonfuroat hos gravide kvinner. Som for andre glukokortikoider har studier på dyr med mometasonfuroat vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som for andre inhalasjonssteroider skal mometasonfuroat ikke brukes under graviditet dersom ikke den potensielle fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for moren, fosteret eller den nyfødte. Barn født av mødre som har fått kortikosteroider under graviditeten skal følges nøye opp for hypoadrenalisme.

Amming

Det er ikke kjent om mometasonfuroat/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at mometasonfuroat skilles ut i melk (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med mometasonfuroat skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Reproduksjonsstudier med rotter viste ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I placebokontrollerte kliniske studier var oral candidainfeksjon svært vanlig ($> 10\%$) i gruppen behandlet med 400 mikrogram to ganger daglig. Andre vanlige behandlingsrelaterte bivirkninger (1 til 10 %) var faryngitt, hodepine og dysfoni. Behandlingsrelaterte bivirkninger sett i kliniske studier og rapportert etter markedsføring ved bruk av Asmanex Twisthaler inhalasjonspulver er vist nedenfor.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger som er rapportert i løpet av kliniske studier og i perioden etter markedsføring, er listet opp i tabellen under etter behandlingsregime, alvorlighetsgrad, organklassesystem og foretrukket term. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($\leq 10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Dosering én gang daglig		Dosering to ganger daglig	
	200 mikrogram	400 mikrogram	200 mikrogram	400 mikrogram
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u> Candidiasis	vanlig	vanlig	vanlig	svært vanlig
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u> Overfølsomhetsreaksjoner inkl. utslett, pruritus, angioødem og anafylaktisk reaksjon	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
<u>Psykiatriske lidelser</u> Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	I ikke kjent
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u> Faryngitt	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
Dysfoni	mindre vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
Forverring av astma inkl. hoste, dyspné, pipende pust og bronkospasmer	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u> Hodepine	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
<u>Øyesykdommer</u> Tåkesyn (se også pkt. 4.4)	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent

Hos pasienter avhengig av perorale kortikosteroider som ble behandlet i 12 uker med Asmanex Twisthaler 400 mikrogram to ganger daglig, oppsto oral candidainfeksjon hos 20 % og dysfoni hos 7 %. Disse effektene ble antatt å være behandlingsrelaterte.

Sjeldne rapporterte bivirkninger var munntørrehet og tørrehet i svelget, dyspepsi, vektøkning og palpitasjoner.

Som for annen inhalasjonsbehandling kan bronkospasme oppstå (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler). Dette bør behandles umiddelbart med en hurtigvirkende bronkodilatator til inhalasjon. Behandling med Asmanex Twisthaler bør umiddelbart avsluttes, pasienten vurderes og om nødvendig bør alternativ behandling igangsettes.

Systemiske effekter av inhalasjonssteroider kan oppstå, særlig ved høye doser over lang tid. Disse effektene kan inkludere binyresuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, og redusert benmineraltetthet.

Som ved andre inhalasjonssteroider har sjeldne tilfeller av glaukom, økt intraokulært trykk og/eller katarakter vært rapportert.

Som for andre glukokortikoider må potensialet for hypersensitivetsreaksjoner inklusive utslett, urtikaria, kløe, erytem og ødem i øynene, i ansiktet, på leppene og i halsen overveies.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

På grunn av den lave systemiske biotilgjengeligheten av mometasonfuroat er det lite trolig at en overdosering krever noen behandling foruten observasjon, etterfulgt av initiering av den foreskrevne dose. Overdreven dosering med inhalerte eller systemiske kortikosteroider kan føre til en suppresjon av HPA-akse funksjonen.

Administrering

Administrering av mometasonfuroat til inhalasjon i høyere doser enn anbefalt bør inkludere monitorering av binyrefunksjonen. Mometasonfuroatterapi i en dose tilstrekkelig til å kontrollere astmaen kan fortsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antastmatika, midler til inhalasjon, glukokortikoider, ATC-kode: R03B A07

Virkningsmekanisme

Mometasonfuroat er et lokalt glukokortikoid med lokale antiinflammatoriske egenskaper. De antiallergiske og antiinflammatoriske egenskapene til mometasonfuroat skyldes trolig mye dets evne til å hemme frigjøringen av mediatorer involvert i inflammasjonskaskaden. *In vitro* hemmer mometasonfuroat frigjøring av leukotriener fra leukocytter hos allergiske pasienter. I cellekulturer viser mometasonfuroat høy grad av hemming av syntese og frigjøring av IL-1, IL-5, IL-6 og TNF-alfa. Dessuten er mometasonfuroat en potent hemmer av leukotrienproduksjonen, i tillegg til dens ekstremt potente hemming av produksjonen av Th₂-cytokinene, IL-4 og IL-5 fra humane CD4⁺ T-celler.

Farmakodynamiske effekter

Mometasonfuroat har *in vitro* vist en bindingsaffinitet for den humane glukokortikoidreseptor, som er cirka 12 ganger den for deksametason, 7 ganger den for triamcinolonacetamid, 5 ganger den for budesonid og 1,5 gang den for flutikason.

I en klinisk studie har mometasonfuroat til inhalasjon vist å redusere luftveisreaktiviteten til adenosinmonofosfat hos hyperreaktive pasienter. I en annen studie viste fem dagers forebyggende behandling med Asmanex Twisthaler å signifikant svekke tidlig- og senfase reaksjonene etter inhalasjon av allergen ("challenge"), samt å redusere allergenindusert hyperreaktivitet mot metakolin.

Inhalasjonsterapi med mometasonfuroat er også vist å svekke økningen av inflammatoriske celler (totale og aktiverte eosinofile) i indusert sputum etter eksponering med allergen og metakolin ("challenge"). Klinisk signifikans av disse funnene er ikke kjent.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos pasienter med astma viste ikke gjentatt dosering med inhalert mometasonfuroat i 4 uker med doser på 200 mikrogram to ganger daglig til 1200 mikrogram én gang daglig tegn på klinisk relevant

HPA-akse suppressjon ved ethvert dosenivå, og var assosiert med detekterbar systemisk aktivitet bare ved en dose på 1600 mikrogram per dag.

I langtids-kliniske studier hvor doser på opptil 800 mikrogram per dag ble gitt, var det ingen tegn på HPA-akse suppressjon, målt ved en reduksjon i plasmakortisolnivåer på morgenen eller unormal respons på cosyntropin.

I en klinisk studie med 60 voksne astmatikere sammenlignet man AUC av plasmakortisol over 24 timer etter at det var gitt mometasonfuroat 400 mikrogram, 800 mikrogram eller 1200 mikrogram én gang daglig, eller 200 mikrogram to ganger daglig i 28 dager. Det ble ikke sett noen statistisk signifikant reduksjon i 24-timers plasmakortisol AUC.

Den potensielle systemiske effekten ved to ganger daglig dosering av mometasonfuroat ble evaluert i en aktiv og placebokontrollert studie som sammenlignet 24-timers plasmakortisol AUC hos 64 voksne astmapasienter som ble behandlet i 28 dager, med mometasonfuroat 400 mikrogram to ganger daglig, 800 mikrogram to ganger daglig eller prednison 10 mg én gang daglig. Behandling med 400 mikrogram mometasonfuroat to ganger daglig reduserte plasmakortisol AUC₍₀₋₂₄₎-verdier fra placeboverdier med 10-25 %. Mometasonfuroat 800 mikrogram to ganger daglig reduserte plasmakortisol AUC₍₀₋₂₄₎ fra placeboverdier med 21-40 %. Reduksjon i kortisol var signifikant høyere etter prednison 10 mg én gang daglig enn ved placebo eller begge behandlingsgruppene med mometason.

Dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 12 ukers varighet har vist at behandling med Asmanex Twisthaler i doseintervallet 200 mikrogram (én gang daglig om kvelden) - 800 mikrogram per dag resulterte i forbedret lungefunksjon målt ved FEV₁ og "peak expiratory flow" (PEF), forbedret kontroll av astmasymptomer og redusert behov for inhalasjon av beta₂-agonist. Hos enkelte pasienter ble forbedret lungefunksjon sett innen 24 timer etter behandlingsstart, selv om maksimal fordel ikke ble oppnådd før etter 1 til 2 uker eller senere. Forbedret lungefunksjon ble opprettholdt i hele behandlingsperioden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den systemiske biotilgjengeligheten av mometasonfuroat etter oral inhalasjon er svært lav hos friske frivillige på grunn av dårlig absorpsjon fra lungene og tarmen, samt en omfattende pre-systemisk metabolisme. Plasmakonsentrasjonen av mometason etter inhalasjon med anbefalte doser på 200 mikrogram til 400 mikrogram per dag var generelt i nærheten av eller under kvantitetsgrensen (50 pg/ml) for den analytiske metoden og var svært varierende.

Distribusjon

Etter intravenøs bolusinjeksjon var distribusjonsvolumet (V_d) 332 liter. Proteinbinding for mometasonfuroat *in vitro* er høy, 98 til 99 %, i konsentrasjonsområdet 5 til 500 ng/ml.

Biotransformasjon

Andelen av en inhalert dose mometasonfuroat som svelges og absorberes i gastrointestinaltraktus gjennomgår omfattende metabolisme til en rekke metabolitter. Ingen hovedmetabolitter kan detekteres i plasma. I humane levermikrosomer blir mometason metabolisert av cytokrom P-450 3A4 (CYP3A4).

Eliminasjon

Etter intravenøs bolusinjeksjon har mometasonfuroat en terminal eliminasjonshalveringstid på cirka 4,5 timer. En radiomerket, oralt inhalert dose utskilles hovedsakelig i fæces (74 %) og i mindre grad via urinen (8 %).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer, og er av mulig klinisk betydning.

Generell toksikologi

Alle toksikologiske effekter som ble observert er typiske for denne gruppen av forbindelser og er relatert til overdrevne farmakologiske effekter av glukokortikoider.

Teratogenitet

Som for andre glukokortikoider er mometasonfuroat et teratogen i gnagere og kaniner. Effekter som ble observert var navlebrokk hos rotter, ganespalte hos mus og galleblæreagenesi, navlebrokk og bøyde frempoter hos kaniner. Det ble også sett reduksjoner i maternal vektøkning, effekt på fostervekst (lavere kroppsvekt hos fosteret og/eller forsinket forbenning) hos rotter, kaniner og mus, samt redusert overlevelsessevne hos avkom fra mus.

Reproduksjon

I reproduksjonsstudier medførte subkutan mometasonfuroat, 15 mikrogram/kg, forlenget svangerskap, og lengre og vanskeligere fødsler som resulterte i redusert overlevelsessevne hos avkom, samt reduksjon i kroppsvekt eller vektøkning. Det var ingen effekt på fertilitet.

Amming

Mometasonfuroat skilles ut i små doser i melken hos diende rotter.

Karsinogenitet

I langtids karsinogenitetsstudier med mus og rotter viste ikke inhalert mometasonfuroat signifikant økning av insidensen av tumorer.

Gentoksisitet

Mometasonfuroat viste ingen gentoksisk aktivitet i et standard panel av *in vitro* og *in vivo* tester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktose, vannfri (som inneholder spormengder av melkeproteiner)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pakning til salg: 2 år.

Etter anbrudd: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flerdose pulverinhalator.

En doseteller på inhalatoren indikerer antall gjenværende doser.

Pulverinhalatoren for Asmanex 200 mikrogram er hvit med et rosa endestykke. Pulverinhalatoren for Asmanex Twisthaler 400 mikrogram er hvit med et rødbrunt endestykke. Begge er flerkomponente inhalatorer bestående av polypropylenkopolymer, polybutylentereftalat, polyester,

akrylonitrilbutadienstyren, brombutylgummi og rustfritt stål. Inhalatorene inneholder en tørremiddelpatron av silikagel i den hvite polypropylenheten. Inhalatorene ligger i en aluminiumslaminert pose.

Pakningsstørrelser for Asmanex 200 mikrogram:

Pakning med 1 inhalator, pakket i pose, hvor hver inhalator inneholder 30 inhalasjonsdoser

Pakning med 1 inhalator, pakket i pose, hvor hver inhalator inneholder 60 inhalasjonsdoser

Pakning med 3 inhalatorer, pakket enkeltvis i poser, hvor hver inhalator inneholder 60 inhalasjonsdoser

Pakningsstørrelser for Asmanex 400 mikrogram:

Pakning med 1 inhalator, pakket i pose, hvor hver inhalator inneholder 14 inhalasjonsdoser

Pakning med 1 inhalator, pakket i pose, hvor hver inhalator inneholder 30 inhalasjonsdoser

Pakning med 1 inhalator, pakket i pose, hvor hver inhalator inneholder 60 inhalasjonsdoser

Pakning med 3 inhalatorer, pakket enkeltvis i poser, hvor hver inhalator inneholder 60 inhalasjonsdoser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Asmanex Twisthaler 200 mikrogram: 01-8363

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram: 01-8364

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. januar 2002

Dato for siste fornyelse: 30. april 2006

10. OPPDATERINGSDATO

09.06.2021