

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmanex Twisthaler, 400 µg/dawkę, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

laktoza (zawiera śladowe ilości białek mleka). Maksymalna zalecana dobową dawkę produktu leczniczego zawiera 4,64 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, 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

Produkt leczniczy Asmanex Twisthaler jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu podtrzymującym przewlekłej astmy oskrzelowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Asmanex Twisthaler należy podawać wyłącznie doustnie w postaci inhalacji. Należy zalecić pacjentom, aby po każdej dawce wypłukali jamę ustną wodą i wypłuli ją nie połykając.

Dawkowanie

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 dawkę 400 mikrogramów jest podawana w dwóch dawkach podzielonych (200 mikrogramów dwa razy na dobę).

Dawkę produktu leczniczego Asmanex Twisthaler należy ustalać indywidualnie i dobrać 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 produktu leczniczego Asmanex Twisthaler pozwalającą na skuteczną kontrolę objawów astmy.

U pacjentów z ciężką astmą, leczonych wcześniej doustnymi kortykosteroidami, leczenie produktem leczniczym 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 odpowiednika 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 produkt leczniczy Asmanex Twisthaler nie jest przeznaczony do stosowania "na żądanie", jako lek łagodzący ostre objawy. Aby uzyskać korzyści terapeutyczne, produkt leczniczy musi być przyjmowany regularnie, nawet wtedy gdy nie występują objawy astmy.

Szczególne grupy pacjentów*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Asmanex Twisthaler u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ze względu na brak danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Sposób podawania

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do inhalacji.

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

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 (bordową podstawką do dołu), chwycić za podstawkę i przekrócić 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 pacjenci wypłukali jamę ustną wodą i wypłuli ją nie połykając. 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 na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenie drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła

W czasie badań klinicznych produktu leczniczego Asmanex Twisthaler 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 produktu leczniczego Asmanex Twisthaler (patrz punkt 4.8). Zaleca się pacjentom, aby po przyjęciu dawki produktu leczniczego Asmanex Twisthaler wypłukali jamę ustną wodą i wypłuli ją nie połykając.

Działanie ogólnoustrojowe kortykosteroidów

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 i mogą różnić się u poszczególnych pacjentów oraz pomiędzy innymi produktami zawierającymi kortykosteroidy. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, wygląd twarzy jak w zespole Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra oraz rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Dlatego ważne jest, aby stosować możliwie najmniejszą dawkę kortykosteroidu wziewnego pozwalającą na skuteczną kontrolę objawów astmy.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego (w tym podanie donosowe, wziewne i do oka) stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn zaburzeń widzenia, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (*ang. Central Serous Chorioretinopathy - CSCR*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Zmiana leczenia ze stosowania ogólnie działających kortykosteroidów

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których ogólnie działające kortykosteroidy zamieniane są na podawany wziewnie produkt leczniczy Asmanex Twisthaler. 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 produktem leczniczym 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 produktem leczniczym Asmanex Twisthaler może ujawnić istniejące objawy alergii, które wcześniej były hamowane przez kortykosteroidy działające ogólnie. W takiej sytuacji zaleca się leczenie objawowe.

Wpływ na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza

Stosowanie produktu leczniczego 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 produktu leczniczego Asmanex Twisthaler oraz należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta najmniejszą skuteczną dawkę.

Ciężkie epizody astmy

Tak jak w przypadku innych leków wziewnych stosowanych w astmie, po podaniu leku może wystąpić skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świsłów. Jeśli skurcz oskrzeli występuje po podaniu produktu leczniczego Asmanex Twisthaler, zalecane jest natychmiastowe zastosowanie szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Z tego powodu pacjenta należy pouczyć, aby zawsze miał przy sobie inhalator z odpowiednim lekiem rozszerzającym oskrzela zawierający beta₂-agonistę. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Asmanex Twisthaler i zastosować alternatywne leczenie.

Asmanex Twisthaler 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 zawierającym beta₂-agonistę w celu zastosowania go, w razie konieczności. Pacjenci muszą zostać także poinformowani, że w przypadku nagłego pogorszenia objawów astmy, należy niezwłocznie poszukać pomocy medycznej.

Zaostrzenia astmy

Należy pouczyć pacjenta o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli podczas stosowania produktu leczniczego 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.

Immunosupresja

Jeśli to jest możliwe, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Asmanex Twisthaler u pacjentów: z czynną, nieleczoną gruźlicą lub nieaktywnymi gruźliczymi zakażeniami układu

oddechowego, nieleczonymi 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.

Wpływ na wzrost

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.

Zahamowanie czynności kory nadnerczy

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 produktu leczniczego Asmanex Twisthaler w dawkach ≤ 800 mikrogramów na dobę.

Zmiana dawkowania

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 powinien nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Asmanex Twisthaler.

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

Pacjenci z nietolerancją laktozy

Maksymalna zalecana dawka dobową produktu leczniczego zawiera 4,64 mg laktozy. Ta ilość laktozy zwykle nie powoduje problemów u osób z nietolerancją laktozy.

Produktu 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 produktami leczniczymi 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, kobicystat) 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.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania furoinianu mometazonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, podobnie jak w przypadku innych kortykosteroidów, wykazały toksyczny wpływ furoinianu mometazonu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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 okresie ciąży przyjmowały kortykosteroidy, czy nie występuje u nich niedoczynność nadnerczy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy furoinian mometazonu i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie furoinianu mometazonu do mleka (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie furoinianu mometazonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść ze stosowania leku przez matkę.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. W badaniach dotyczących rozrodczości szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Asmanex Twisthaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupie pacjentów otrzymujących 400 mikrogramów furoinianu mometazonu dwa razy na dobę bardzo często ($> 10\%$) występowała kandydoza jamy ustnej; innymi często występującymi ($1 - 10\%$), związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi były: zapalenie gardła, ból głowy, dysfonia. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Asmanex Twisthaler w postaci proszku do inhalacji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały przedstawione w tabeli poniżej zgodnie ze schematem dawkowania, ciężkością, klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania zdefiniowaną jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do

<1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Podanie raz na dobę		Podanie dwa razy na dobę	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u> Kandydoza	często	często	często	bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, świąd, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana
<u>Zaburzenia psychiczne</u> Nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u> Zapalenie gardła	często	często	często	często
Dysfonia	niezbyt często	często	często	często
Zaostrzenie astmy, w tym kaszel, duszność, świszczący oddech i skurcz oskrzeli	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> Ból głowy	często	często	często	często
<u>Zaburzenia oka</u> Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana

Kandydoza jamy ustnej wystąpiła u 20%, a dysfonia u 7% pacjentów przyjmujących doustnie kortykosteroidy i leczonych produktem leczniczym 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.

Podobnie jak podczas stosowania innych leków wziewnych, u pacjenta może wystąpić skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4). W takim przypadku konieczne jest natychmiastowe zastosowanie szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego Asmanex Twisthaler, przeprowadzić ocenę stanu zdrowia pacjenta i wprowadzić leczenie alternatywne, jeśli to konieczne.

Mogą wystąpić 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 oraz zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Podobnie jak podczas stosowania innych kortykosteroidów wziewnych, rzadko obserwowano przypadki jaskry, podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego i (lub) zaćmy.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających glikokortykosteroidy należy uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym wysypki skórnej, pokrzywki, świądu, rumienia oraz obrzęku oczu, twarzy, warg i gardła.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na niewielką ogólną biodostępność produktu leczniczego 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.

Postępowanie

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

Mechanizm działania

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+.

Działanie farmakodynamiczne

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 flutyzakonu.

W badaniach klinicznych furoinian mometazonu podawany wziewnie zmniejszał wrażliwość dróg oddechowych na monofosforan adenozyiny u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli. W innym badaniu,

wcześniejsze podawanie produktu leczniczego 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 produktu leczniczego 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 prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, trwające 12 tygodni wykazały, że podawanie produktu leczniczego Asmanex Twisthaler w dawkach od 200 mikrogramów (raz na dobę, wieczorem) do 800 mikrogramów 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 do 2 tygodni lub dłuższego okresu. Uzyskana poprawa czynności płuc utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników ogólnoustrojowa biodostępność furoinianu mometazonu po podaniu wziewnym jest mała z powodu niewielkiego wchłaniania w płucach i w przewodzie pokarmowym i 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) w próbkach pobranych do analizy i wykazywały dużą zmienność.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Po dożylnym podaniu w bolusie furoinianu mometazonu końcowy okres półtrwania – $T_{1/2}$ wynosi około 4,5 godziny. Znakowana radioaktywnie dawka leku podana w ziewnie jest wydalana głównie z kałem (74%) i w mniejszym stopniu z moczem (8%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczność ogólna

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

Teratogenność

Tak jak inne glikokortykosteroidy, furoinian mometazonu jest teratogenem dla gryzoni i królików. Stwierdzono przepuklinę pępkową u szczurów, rozszczep 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.

Reprodukcja

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję, podskórnie podawano furoinian mometazonu, w dawce 15 mikrogramów/kg mc. Obserwowano przedłużony czas trwania ciąży, przedłużony i utrudniony poród, ze zmniejszeniem przeżycia potomstwa, zmniejszeniem masy ciała i przyrostu masy ciała potomstwa. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

Laktacja

Furoinian mometazonu w niewielkich ilościach przenika do mleka szczurów.

Działanie rakotwórcze

W długotrwałych badaniach dotyczących działania rakotwórczego u myszy i szczurów nie odnotowano istotnego statystycznie zwiększenia częstości występowania nowotworów po w ziewnym podaniu mometazonu furoinianu.

Genotoksyczność

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 podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w temperaturze poniżej 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 bordową 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 wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Organon Polska Sp. z o.o.
ul. Marszałkowska 126/134
00-008 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11066

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.07.2021