

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asmanex Twisthaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos sisältää 400 mikrogrammaa mometasonifuroaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Suosittelun enimmäisannos sisältää 4,64 mg laktoosia vuorokaudessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Asmanex Twisthaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauhe on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten jatkuvasti oireilevan astman säännölliseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Asmanex Twisthaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauhe voidaan ottaa ainoastaan inhalaationa suun kautta. Potilaita on neuvottava huuhtelemaan suu vedellä jokaisen annoksen ottamisen jälkeen ja sylkemään suun sisältö pois nielemättä.

Annostus

Annossuosituksukset on laadittu astman vaikeusasteen mukaan (ks. kriteerit jäljempänä).

Potilaat, joilla on jatkuvasti oireileva lievä tai keskivaikea astma: Suositeltava aloitusannos useimmille näistä potilaista on 400 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa. On näyttöä siitä, että astma saadaan paremmin hallintaan, jos tämä vuorokausiannos otetaan iltaisin. Joidenkin potilaiden astman hallinta saattaa onnistua paremmin, jos 400 mikrogramman vuorokausiannos jaetaan kahteen annokseen (200 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa). (Asmanex Twisthaler 200 mikrogrammaa/annos inhalaattori on myös saatavissa).

Asmanex Twisthaler inhalaatiojauheen annostus määritetään yksilöllisesti ja pienimpään annokseen, jolla astmaoireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Annoksen pienentäminen 200 mikrogrammaan kerran vuorokaudessa, iltaisin otettuna, saattaa joissain tapauksissa riittää tehokkaaksi ylläpitohoidoksi.

Potilaat, joilla on vaikea astma: Aloitusannostukseksi suositellaan 400 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa. Se on suositeltu enimmäisannostus. Kun oireet ovat hallinnassa, Asmanex Twisthaler -annostus lasketaan pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Potilaille, joilla on vaikea astma ja jotka tarvitsevat oraalisia kortikosteroideja, Asmanex Twisthaler aloitetaan samanaikaisesti systeemisen kortikosteroidin normaalin ylläpitoannoksen kanssa. Noin viikon

kuluttua systeemistä kortikosteroidihoitoa voidaan ruveta vähitellen lopettamaan pienentämällä päivittäin tai joka toinen päivä suun kautta otettavaa steroidiannosta. Seuraavan kerran annosta pienennetään 1 - 2 viikon kuluttua potilaan vasteesta riippuen. Tavallisesti annosvähennykset eivät saisi ylittää 2,5 mg prednisonia/vrk tai sitä vastaavaa määrää toista valmistetta.

Systeemihoidon lopettaminen tulisi ehdottomasti tehdä hitaasti. Oraalista kortikosteroidilääkitystä lopetettaessa potilaan tilaa on seurattava tarkoin, myös hengitystoimintojen mittauksilla, mahdollisten epästabiiliin astmaan viittaavien oireiden ja lisämunuaisten vajaatoiminnan havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4). Potilaalle tulee kertoa, että Asmanex Twisthaler -valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi tarpeen mukaan ”kohtauslääkkeenä” akuuttien oireiden hoitoon, vaan että terapeuttisen hyödyn ylläpitämiseksi tätä tuotetta tulee käyttää säännöllisesti, vaikka oireita ei olisikaan.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Asmanex Twisthaler 400 mikrog/annos -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla

Iäkkäät yli 65-vuotiaat potilaat

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Potilaalle on opetettava inhalaattorin oikea käyttö (ks. jäljempänä).

Potilaan tulee olla pystyasennossa käyttäessään valmistetta.

Tarkista ennen korkin avaamista, että laskuri ja korkissa oleva osoitin ovat kohdakkain. Inhalaattori avataan poistamalla valkoinen korkki laitteen ollessa pystyasennossa (viinipunainen pohjaosa alaspäin). Pohjaosasta pidetään kiinni ja korkkia kierretään vastapäivään. Laskurin lukema pienenee yhdellä korkkia avattaessa. Potilasta neuvotaan viemään inhalaattori suuhun, sulkemaan huulet suukappaleen ympärille ja hengittämään nopeasti ja syvään sisään. Heti sisäänhengityksen jälkeen inhalaattori otetaan pois suusta ja pidätetään hengitystä noin 10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin se onnistuu vaivattomasti. Inhalaattorin läpi ei saa uloshengittää. Laite tulee sulkea korkilla välittömästi inhalaation jälkeen. Laitetta suljettaessa inhalaattorin on oltava pystyasennossa. Seuraava annos latautuu kiertämällä korkkia myötäpäivään ja painamalla sitä samanaikaisesti hieman kunnes kuuluu naksahdus ja korkki on sulkeutunut kunnolla. Korkissa olevan osoittimen on oltava täsmälleen laskurin ikkunan kohdalla. Potilasta neuvotaan huuhtelemaan suu vedellä inhalaation jälkeen ja sylkemään suun sisältö pois nielemättä. Tämä auttaa vähentämään kandidiaasin mahdollisuutta.

Numeronäyttö osoittaa, milloin viimeinen annos on otettu: annoksen 01 jälkeen laskuriin tulee lukema 00 ja korkki lukkiutuu, jonka jälkeen laite on hävitettävä. Inhalaattori on pidettävä aina puhtaana ja kuivana. Suukappale voidaan puhdistaa ulkopuolelta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä. Inhalaattoria ei saa pestä ja sitä on suojeltava kastumiselta.

Katso yksityiskohtaiset ohjeet pakkausselosteesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suunielun kandidiaasi

Asmanex Twisthaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauhe -valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla esiintyi suun kandidiaasia (sammasta), jota usein liittyy tämän ryhmän valmisteiden

käyttöön. Tämä infektio saattaa vaatia asianmukaista sienilääkitystä ja Asmanex Twisthaler -hoidon keskeyttämistä joiltakin potilailta (ks. kohta 4.8). Neuvo potilaita huuhtomaan suunsa vedellä Asmanex Twisthaler -annoksen ottamisen jälkeen ja sylkemään suun sisällön pois nielemättä.

Kortikosteroidien systeemiset vaikutukset

Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä, erityisesti käytettäessä suuria annoksia pitkäaikaisesti. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteiden välillä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Siksi on tärkeää, että käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja haetaan pienin vaikuttava annos, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa.

Systeemisesti tai topikaalisesti (mukaan lukien intranasaalisesti, inhalaationa ja intraokulaarisesti) käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi näköhäiriöiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Siirryttäessä systeemisesti vaikuttavista kortikosteroideista

Erityistä huolellisuutta on noudatettava siirryttäessä systeemisesti vaikuttavista kortikosteroideista Asmanex Twisthaler -hoitoon. Lisämunuaisten vajaatoiminnasta johtuvia astmapotilaiden kuolemantapauksia on esiintynyt siirryttäessä (ja sen jälkeen) systeemisesti vaikuttavista kortikosteroideista inhaloitaviin kortikosteroideihin, joiden systeeminen vaikutus on vähäisempi. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) toiminnan palautuminen kestää useita kuukausia systeemisen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen.

Systeemisen kortikosteroidin annosta pienennettäessä saattavat jotkut potilaat kokea systeemisten kortikosteroidien lopettamiseen liittyviä oireita, esim. nivel- ja/tai lihaskipua, uupumusta ja masennusta, huolimatta keuhkotoimintojen säilymisestä tai jopa paranemisesta. Näitä potilaita tulee kannustaa jatkamaan sekä Asmanex Twisthaler -hoitoa että systeemisen kortikosteroidin lopettamista, ellei ole havaittavissa lisämunuaisten vajaatoiminnan objektiivisiä oireita. Jos ilmenee merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta, systeemisen kortikosteroidin annosta suurennetaan väliaikaisesti ja jatketaan sitten lopettamista hitaammin.

Stressitilanteissa, esimerkiksi vammojen, leikkauksen tai infektion yhteydessä tai vaikean astmakohtauksen aikana, systeemisestä kortikosteroidihoidosta inhaloitavaan kortikosteroidihoitoon siirtyneille potilaille on annettava systeemisiä kortikosteroideja lyhyenä täydentävänä hoitajaksona, ja annosta pienennetään asteittain oireiden rauhoituttua.

Systeemisiä kortikosteroideja saavien potilaiden tulisi pitää aina mukanaan oraalisia kortikosteroideja ja hoitokorttia, johon on merkitty systeemisen kortikosteroidin tarve stressitilanteissa ja suositeltu annostus. Lisämunuaiskuoren toimintakokeita, erityisesti plasman kortisolipitoisuuden aamuarvoa, tulisi seurata säännöllisin välein.

Siirryttäessä systeemisestä kortikosteroidista Asmanex Twisthaler inhalaatiojauhehoitoon, saattaa joillekin potilaille ilmaantua allergisia oireita, jotka systeeminen kortikosteroidi on pitänyt kurissa. Näissä tapauksissa suositellaan oireenmukaista hoitoa.

Vaikutukset HPA-akselin toimintaan

Astmaoireet saadaan usein hallintaan Asmanex Twisthaler -hoidolla, ja hoito vaikuttaa vähemmän HPA-akselin toimintaan kuin terapeuttisesti ekvivalentit oraaliset prednisoniannokset. Vaikka mometasonifuroaatin systeemisen hyötyosuuden on osoitettu olevan pieni suositeltua annostusta käytettäessä, lääkeaine imeytyy verenkiertoon ja sillä saattaa olla systeemisiä vaikutuksia suurempina annoksina. Jotta vaikutukset HPA-akselin toimintaan pysyisivät vähäisinä, suositeltua Asmanex

Twisthaler -annosta ei pidä ylittää ja se on titrattava yksilöllisesti kullekin potilaalle pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Akuutit astma-kohtaukset

Kuten muitakin inhaloitavia astmalääkkeitä käytettäessä, bronkospasmeja ja lisääntyneitä hengityksen vinkumista saattaa esiintyä heti annoksen ottamisen jälkeen. Jos Asmanex Twisthaler -inhalation ottaminen johtaa bronkospasmiin, potilaan on suositeltavaa ottaa välittömästi nopeavaikutteista inhaloitavaa bronkodilaattoria. Potilasta on siksi kehoitettava pitämään sopiva beeta₂-agonistia sisältävä bronkodilaattori-inhalaattori aina saatavilla. Tällaisissa tapauksissa Asmanex Twisthaler -hoito lopetetaan välittömästi ja aloitetaan muu hoito.

Asmanex Twisthaler -valmiste ei laajenna keuhkoputkia, eikä sitä ole tarkoitettu bronkospasmin nopeaan lievitykseen tai astma-kohtauksen hoitoon. Siksi potilaita tulee neuvoa pitämään sopivaa lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia sisältävää bronkodilaattori-inhalaattoria saatavilla käytettäväksi tarvittaessa. Potilaita on myös kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos astma vaikeutuu äkillisesti.

Astman pahenemisvaiheet

Potilaita on kehoitettava ottamaan heti yhteyttä lääkäriinsä, elleivät tämän valmisteen käytön aikana ilmaantuvat astmaoireet lieviyty bronkodilaattoreilla tai jos uloshengityksen huippuvirtausarvo laskee. Tämä saattaa merkitä astman pahenemista ja potilaat saattavat tarvita systeemistä kortikosteroidihoitoa tällaisten episodien aikana. Näiden potilaiden hoidossa voidaan harkita inhaloitavan mometasonifuroaatin annostuksen titraamista suositeltuun enimmäisannokseen.

Immunosuppressio

Asmanex Twisthaler -valmistetta on käytettävä varoen, jos lainkaan, mikäli potilaalla on hoitamaton aktiivinen tai latentti tuberkuloottinen hengityselimistön infektio, hoitamaton sieni- tai bakteeri-infektio tai systeeminen virusinfektio tai silmän herpes simplex -infektio.

Kortikosteroideja tai muuta immunosuppressiivista lääkitystä saaville potilaille on kerrottava tiettyihin tartuntoihin (esim. vesirokko, tuhkarokko) liittyvistä vaaroista ja heitä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli he altistuvat näille tartuntataudeille. Tämä on erityisen tärkeää lapsipotilailla.

Vaikutukset kasvuun

Huonosti hallinnassa pysyvä krooninen sairaus, kuten astma, tai kortikosteroidilääkitys voi hidastaa lapsen tai nuoren kasvua. Lääkäreitä kehoitetaan seuraamaan tarkoin kortikosteroidihoitoa saavien nuorten kasvua kortikosteroidin antoreitistä riippumatta. Mikäli nuoren kasvu näyttää hidastuneen, kortikosteroidihoidon hyötyä astman hallinnassa tulisi verrata mahdollista kasvun hidastumista vastaan.

Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen, ja inhaloitavien kortikosteroidien annostus tulee pienentää alimmalle mahdolliselle tasolle, joka pitää oireet tehokkaasti hallinnassa. Lisäksi on harkittava potilaan lähettämistä lasten hengityselinsairauksiin erikoistuneen lääkärin vastaanotolle.

Lisämunaisten vajaatoiminta

Inhaloitavien kortikosteroidien käyttöön saattaa liittyä kliinisesti merkitsevää lisämunaisten vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä suuria annoksia pitkäaikaisesti ja varsinkin, jos käytetään suositellun annostason ylittäviä annoksia. Tämä on otettava huomioon stressitilanteissa tai elekttiivisten leikkausten yhteydessä, jolloin saatetaan tarvita lisäksi systeemisiä kortikosteroideja. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Asmanex Twisthaler -valmistetta annettiin pitkäaikaishoitona ≤ 800 mikrogramman vuorokausiannoksina, ei kuitenkaan havaittu viitteitä HPA-akselin toiminnan suppressiota.

Annostuksessa huomioitavaa

Hoitovasteen puuttumista tai vaikeita astman pahenemisvaiheita on hoidettava suurentamalla inhaloitavan mometasonifuroaatin ylläpitoannosta ja antamalla tarvittaessa systeemistä kortikosteroidihoitoa ja beeta-agonisteja ja/tai antibioottia, jos epäillään infektiota.

Potilaalle tulee kertoa, ettei ole suositeltavaa lopettaa Asmanex Twisthaler -hoitoa äkillisesti.

Ei ole näyttöä siitä, että tämän valmisteen antaminen suositusannosta suurempina annoksina lisääisi tehoa.

Laktoosi-intoleranssipotilaat

Suurin suositeltu vuorokausiannos sisältää 4,64 mg laktoosia/vrk. Tämä määrä ei normaalisti aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranssipotilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitsevät lääkeaineiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, koska inhalaation jälkeen pitoisuus plasmassa on hyvin pieni. Kuitenkin systeeminen altistus mometasonifuroaatille saattaa voimistua, jos käytetään vahvoja CYP3A4-entsyymien estäjiä (esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, nefliviiri, ritonaviri, kobisistaatti) samanaikaisesti mometasonifuroaatin kanssa. Kun inhaloitavaa mometasonifuroaattia annetaan samanaikaisesti potentin CYP3A4-entsyymien estäjän ketokonatsolin kanssa, voidaan havaita vähäinen mutta marginaalisesti merkitsevä ($p = 0,09$) seerumin kortisolin $AUC_{(0-24)}$ -arvon pieneneminen ja plasman mometasonifuroaattipitoisuuden nousu noin kaksinkertaiseksi. Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja mometasonifuroaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Mometasonifuroaatilla, kuten muillakin glukokortikoideilla, tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, mometasonifuroaattia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos todennäköinen äidille koitua hyöty ylittää äidille, sikiölle tai lapselle mahdollisesti aiheutuvan riskin. Raskauden aikana kortikosteroideja saaneiden äitien lapsia on seurattava tarkoin mahdollisen hypoadrenalismin varalta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö mometasonifuroaatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet, että mometasonifuroaatti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko mometasonifuroaattihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Asmanex Twisthaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauheella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa suun kandidiaasi oli hyvin yleinen ($> 10\%$) 400 mikrogrammaa kahdesti päivässä saaneiden ryhmässä. Muita yleisiä ($1-10\%$) hoidosta aiheutuneita haittavaikutuksia olivat nielutulehdus, päänsärky ja dysfonia. Asmanex Twisthaler inhalaatiojauheella

kliniisissä tutkimuksissa sekä markkinoillaolon aikaisessa seurannassa havaitut hoitoon liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla.

Haittavaikutustaulukko

Kliniisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa hoito-ohjelman, vaikeusasteen ja elinjärjestelmän mukaan käyttäen suositeltuja termejä. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	QD (otto kerran vuorokaudessa)		BID (otto kahdesti vuorokaudessa)	
	200 mikrog	400 mikrog	200 mikrog	400 mikrog
<u>Infektiot</u> Kandidiaasi	yleinen	yleinen	yleinen	hyvin yleinen
<u>Immuunijärjestelmä</u> Yliherkkyysreaktiot mukaan lukien ihottuma, kutina, angioedeema ja anafylaktinen reaktio	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon
<u>Psyykkiset häiriöt</u> Psikomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u> Nielutulehdus Dysfonia	yleinen melko harvinainen	yleinen yleinen	yleinen yleinen	yleinen yleinen
Astman paheneminen mukaan lukien yskä, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen ja bronkospasmi	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u> Päänsärky	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
<u>Silmät</u> Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

Kun suun kautta otettavista kortikosteroideista riippuvaisille potilaille annettiin Asmanex Twisthaler -hoitoa 400 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan, suun kandidiaasia esiintyi 20 %:lla ja dysfoniaa 7 %:lla potilaista. Näiden vaikutusten katsottiin johtuvan hoidosta.

Melko harvoin raportoituja haittavaikutuksia olivat suun ja kurkun kuivuminen, dyspepsia, painon lisääntyminen ja sydämentykytykset.

Kuten muitakin inhaloitavia valmisteita käytettäessä, bronkospasmeja saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Se pitää hoitaa välittömästi nopeavaikutteisella inhaloitavalla bronkodilaattorilla. Asmanex Twisthaler keskeytetään välittömästi, arvioidaan potilaan tila ja tarvittaessa aloitetaan muu hoito.

Inhalaivat kortikosteroidit saattavat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, varsinkin jos niitä annetaan suurina annoksina pitkäaikaisesti. Näitä voivat olla lisämunaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen ja luun mineraalitiheyden pieneneminen.

Kuten muidenkin inhaloitavien kortikosteroidien käytön yhteydessä, harvinaisina tapauksina on raportoitu ilmenneen glaukoomaa, silmänpaineen kohoamista ja/tai kaihia.

Kuten muitakin glukokortikoideja käytettäessä, tulee ottaa huomioon yliherkkyysoireiden kuten ihottuman, urtikarian, kutinan sekä silmien, kasvojen, huulten ja kurkun punoituksen ja turvotuksen mahdollisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Koska valmisteen biologinen hyötyosuus on pieni, yliannostus ei todennäköisesti vaadi muuta hoitoa kuin tilan seurainta, minkä jälkeen aloitetaan hoito lääkärin määräämällä annoksella. Liian suuret inhaloidut tai oraaliset kortikosteroidiannokset saattavat johtaa HPA-akselin toiminnan suppressioniin.

Hoito

Jos on inhaloitu suositeltua suurempia annoksia mometasonifuroaattia, hoitoon tulee kuulua lisämunaisten toiminnan seuraaminen. Mometasonifuroaattilääkitystä voidaan jatkaa annoksilla, jotka pitävät astmaoireet hallinnassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut astmainhalaattorit, Glukokortikoidit, ATC-koodi: R03BA07.

Vaikutusmekanismi

Mometasonifuroaatti on paikallisesti käytettävä glukokortikoidi, jolla on paikallisia anti-inflammatorisia ominaisuuksia.

Mometasonifuroaatin vaikutusten mekanismi perustuu todennäköisesti suurelta osin aineen kykyyn estää tulehduksen välittäjäaineiden vapautumista. Mometasonifuroaatti estää *in vitro* leukotrieenien vapautumista allergisten potilaiden valkosoluista. Soluvälitteisessä mometasonifuroaatti esti voimakkaasti IL-1:n, IL-5:n,

IL-6:n ja TNF-alfan synteesiä ja vapautumista. Se estää voimakkaasti myös leukotrieenien tuotantoa ja lisäksi se estää erittäin voimakkaasti Th₂-sytokiinien, IL-4:n ja IL-5:n, tuotantoa ihmisen CD4⁺ T-soluissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mometasonifuroaatin affiniteetti ihmisen glukokortikoidireseptoriin *in vitro* on noin 12-kertainen deksametasonin, 7-kertainen triamsinoloniasetonidin, 5-kertainen budesonidin ja 1,5-kertainen flutikasonin vastaavaan affiniteettiin verrattuna.

Kliinisessä tutkimuksessa inhaloidun mometasonifuroaatin on osoitettu vähentävän hyperreaktiivisten potilaiden hengitysteiden reaktioherkkyyttä adenosiinimonofosfaattiin. Toisessa tutkimuksessa viiden päivän Asmanex Twisthaler -esihoido lievitti merkittävästi varhais- ja myöhäisvaiheen reaktioita inhaloidulla allergeenilla tehdyissä altistuskokeissa ja vähensi myös allergeenin indusoimaa hyperreaktiivisuutta metakoliinille.

Inhaloidun mometasonifuroaatin osoitettiin myös vähentävän tulehdussolujen (eosinofiilien kokonaismäärän ja aktivoituneiden eosinofiilien määrän) lisääntymistä indusoidussa ysköksessä allergeeni- ja metakoliinaltistuksen jälkeen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kun astmapotilaille annettiin inhaloitavaa mometasonifuroaattia säännöllisesti neljän viikon ajan annoksina, joiden suuruus vaihteli 200 mikrogrammasta kahdesti vuorokaudessa 1200 mikrogrammaan kerran vuorokaudessa, kliinisesti merkittävä HPA-akselin toiminnan suppressiota ei havaittu millään annostasolla, ja havaittavia systeemisiä vaikutuksia esiintyi ainoastaan 1600 mikrogramman vuorokausiannoksilla.

Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa, joissa vuorokausiannos oli enintään 800 mikrogrammaa, ei havaittu viitteitä HPA-akselin toiminnan suppressiota. Tutkimuksissa mitattiin plasman kortisolipitoisuuden aamuarvon alenemista ja epänormaalia ACTH-vastetta.

Kliinisessä 28 päivän pituisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 60 astmapotilasta, Asmanex Twisthaler -valmiste käytettynä annoksilla 400 mikrogrammaa, 800 mikrogrammaa tai 1200 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa tai 200 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, ei alentanut plasman kortisolin 24 tunnin AUC-arvoja tilastollisesti merkittävästi.

Mometasonifuroaatin kahdesti vuorokaudessa annetun annoksen potentiaalista systeemistä vaikutusta arvioitiin aktiivi- sekä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa vertailtiin plasman kortisolin 24 tunnin AUC-arvoja 64 aikuisella astmapotilaalla, jotka saivat 28 päivän ajan mometasonifuroaattia 400 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, 800 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai prednisonia 10 mg kerran vuorokaudessa. Mometasonifuroaattia 400 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä plasman kortisolin AUC₍₀₋₂₄₎-arvot laskivat lumeryhmän arvoista 10 - 25 %. Hoitoryhmässä, jossa mometasonifuroaattia annettiin 800 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, plasman kortisolin AUC₍₀₋₂₄₎-arvot laskivat lumeryhmän arvoista 21 - 40 %. Prednisonia 10 mg kerran vuorokaudessa saaneiden hoitoryhmässä kortisoliarvo väheni merkittävästi enemmän kuin lumeryhmässä tai molemmissa mometasoniryhmässä.

Lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa, joiden kesto oli 12 viikkoa, Asmanex Twisthaler annosalueella 200 mikrogrammaa (kerran vuorokaudessa iltaisin) - 800 mikrogrammaa vuorokaudessa paransi keuhkojen toimintaa uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) ja huippuvirtausarvon (PEF) perusteella, sekä piti astmaoireet paremmin hallinnassa ja vähensi inhaloitavan beeta-2-agonistin tarvetta. Keuhkotoimintojen paranemista havaittiin joillakin potilailla jo 24 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta, joskin maksimivaikutus saavutettiin vasta 1 - 2 viikon kuluttua tai myöhemmin. Hengitystoiminnot säilyivät parantuneina koko hoidon ajan.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Inhaloidun mometasonifuroaatin biologinen hyötyosuus terveissä aikuisissa on pieni, mikä johtuu huonosta imeytymisestä keuhkoista ja suolesta sekä laajasta esisysteemisestä metaboliasta. Mometasonifuroaatin

pitoisuudet plasmassa suositeltujen inhaloitujen vuorokausiannosten 200 mikrogramman ja 400 mikrogramman jälkeen olivat yleensä lähellä analyysimenetelmän kvantitointirajaa (50 pg/ml) tai alittivat sen, ja vaihtelivat suuresti.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen bolusannoksen jälkeen V_d on 332 litraa. Mometasonifuroaatin sitoutuminen proteiineihin *in vitro* pitoisuusalueella 5–500 ng/ml on suuri, 98 - 99 %.

Biotransformaatio

Maha-suolikanavasta imeytyvä, nielun kautta saatu osa inhaloidusta mometasonifuroaattiannoksesta käy läpi laajan metabolian useiksi metaboliiteiksi, joista mitään ei voida määrittää plasmasta. Mometasoni metaboloituu sytokromi P-450 3A4 (CYP3A4) entsyymin avulla ihmisen maksan mikrosomeissa.

Eliminaatio

Laskimonsisäisen bolusannoksen jälkeen mometasonifuroaatin eliminaation loppuvaiheen puoliintumisaika $T_{1/2}$ on noin 4,5 tuntia. Radioaktiivisesti merkitty suun kautta inhaloitu annos erittyy lähes yksinomaan ulosteeseen (74 %) ja pieni osa virtsaan (8 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Yleistoksikologia

Kaikki havaitut toksikologiset vaikutukset ovat tälle lääkeaineryhmälle ominaisia ja liittyvät glukokortikoidien farmakologisten vaikutusten ylikorostumiseen.

Teratogeenisuus

Muiden glukokortikoidien tavoin mometasonifuroaatti on teratogeeninen jyräjille ja kaniineille. Havaittuja vaikutuksia olivat rotilla napatyrä, hiirillä suulakihalkio ja kaniineilla sappirakon ageneesi, napatyrä ja etukäpälien koukistuminen. Lisäksi rotilla, kaniineilla ja hiirillä havaittiin emän painonnousun hidastumista ja sikiön kasvuun kohdistuneita vaikutuksia (sikiön pienipainoisuutta ja/tai luutumisen hidastumista) ja hiirillä jälkeläisten lisääntyntä kuolleisuutta.

Lisääntymistoiminnot

Lisääntymistutkimuksissa ihon alle annettu mometasonifuroaatti annoksena 15 mikrogrammaa/kg pidensi tiineyttä sekä pitkitti ja vaikeutti synnytystä. Lisäksi tähän liittyi heikentynyttä jälkeläisten eloonjäämistä, alentunutta syntymäpainoa tai jälkeläisten painonnousun hidastumista. Mometasonifuroaatti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

Imetys

Mometasonifuroaatti erittyy pieninä annoksina imettävien rottien maitoon.

Karsinogeenisuus

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa inhaloitu mometasonifuroaatti ei lisännyt tilastollisesti merkitsevästi kasvainten esiintymistiheyttä.

Genotoksisuus

Mometasonifuroaatilla ei ollut genotoksisia ominaisuuksia tavanomaisessa *in vitro* ja *in vivo* –tutkimusten sarjassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön (sisältää hivenmääriä maitoproteiineja)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

3 kuukautta avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Jauheinhalaattori moniannoskäyttöön.

Laitteen laskuri ilmaisee jäljellä olevien annosten lukumäärän.

400 mikrogramman inhalaattori on väriltään valkoinen ja siinä on viinipunaista alaosaa. Se on moniosainen laite, jonka valmistusaineet ovat polypropeenikopolymeeri, polybuteenitereftalaatti, polyesteri, akryylinitriili-butadieeni-styreeni, bromobutyylimuami ja ruostumaton teräs. Valkoisessa polypropeenikorkissa on silikageeliä sisältävä kuivatusainepatruuna. Inhalaattori on pakattu alumiinilaminaattipussiin.

Pakkauskoost

Pakkaus, jossa on pussissa yksi 14 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on pussissa yksi 30 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on pussissa yksi 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Pakkaus, jossa on kolme sisäpakkausta, joissa jokaisessa on pussissa yksittäispakattuna 60 annosta sisältävä inhalaattori.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16821

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.2.2002/15.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos innehåller 400 mikrogram mometasonfuroat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver

Vitt till benvitt pulveragglomerat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

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

Hos patienter med svår astma som tidigare erhållit orala kortikosteroider används Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver i början parallellt med patientens vanliga underhållsdos av systemiska kortikosteroider. Efter cirka en vecka kan en gradvis nedtrappning av den systemiska kortikosteroiden

påbörjas genom att man minskar den dos som ges dagligen eller varannan dag. Nästa minskning görs efter en till två veckor, beroende på hur patienten svarar. I allmänhet bör dessa dosminskningar inte överstiga 2,5 mg prednison dagligen, eller motsvarande mängd annat läkemedel.

En långsam utsättning av den systemiska behandlingen rekommenderas starkt. Under utsättningen av de orala kortikosteroiderna måste patienten följas upp noga med avseende på eventuella symtom på instabil astma, inklusive objektiva mätningar av luftvägsfunktionen, och binjurebarkinsufficiens (se avsnitt 4.4).

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

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

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

Äldre patienter över 65 år

Dosen behöver inte justeras för dessa patienter.

Administreringssätt

Produkten är endast avsett för oral inhalation.

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

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

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

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

För detaljerade anvisningar, se bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kandidos i svalget

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

Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver (se avsnitt 4.8). Patienten ska rådas att skölja munnen med vatten efter att ha tagit Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver och spotta ut innehållet utan att svälja.

Systempåverkan vid behandling med kortikosteroider

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

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

Överföring från systemisk kortikosteroidbehandling

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

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

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

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

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

Effekter på HPA-axelns funktion

Användning av Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver möjliggör ofta kontroll av astmasymtom med mindre suppression av HPA-axelns funktion än med terapeutiskt ekvivalenta perorala doser av prednison. Även om mometasonfuroat har visat låg systemisk biotillgänglighet vid rekommenderad dos tas det upp i cirkulationen och kan vara systemiskt aktivt vid högre doser. För att minska risken för

suppression av det endogena kortisonsystemet HPA-axelsuppression får därför rekommenderade doser av Asmanex Twisthaler 400 mikrogram inhalationspulver inte överskridas och dosen ska titreras till lägsta effektiva dos för varje enskild patient.

Akuta astmaanfall

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

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

Exacerbationer av astma

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

Immunosuppression

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

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

Effekter på tillväxten

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

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

Binjurebarksuppression

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

Doseringsöverväganden

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

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

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

Patienter med laktosintolerans

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Som med andra inhalerade kortikosteroider ska mometasonfuroat inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern uppväger den potentiella risken för modern, fostret eller spädbarnet. Spädbarn vars mödrar fått kortikosteroider under graviditeten ska noggrant uppföljas med tanke på hypoadrenalism.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

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

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

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

Som vid annan inhalationsbehandling kan bronkialsjasm förekomma (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Detta ska omedelbart behandlas med en snabbverkande inhalerad bronkodilator. Asmanex Twisthaler ska omedelbart avslutas, patienten bedömas och om nödvändigt ska alternativ terapi inledas.

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Uppföljning

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Mometasonfuroat är en glukokortikoid med lokala antiinflammatoriska egenskaper.

Det är troligt att mekanismen för effekterna av mometasonfuroat till stor del ligger hos dess förmåga att hämma frisättning av mediatorer i den inflammatoriska kaskaden. Mometasonfuroat hämmar *in vitro* signifikant frisättning av leukotriener från leukocyter hos allergiska patienter. I cellkulturer visade mometasonfuroat uttalad förmåga att hämma syntes och frisättande av IL-1, IL-5, IL-6 och TNF-alfa.

Mometasonfuroat är också en kraftfull hämmare av leukotrienproduktionen samt en ytterst kraftfull hämmare av produktionen av Th₂-cytokiner, IL-4 och IL-5 från humana CD4⁺ T-celler.

Farmakodynamisk effekt

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

I en klinisk studie visade sig inhalerat mometasonfuroat minska luftvägarnas reaktivitet mot adenosinmonofosfat hos hyperreaktiva patienter. I en annan studie dämpade förbehandling med Asmanex Twisthaler i fem dagar signifikant både den tidiga och den sena reaktionen efter allergenprovokation genom inhalation och minskade också allergeninducerad hyperreaktivitet av metakolin.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Allmän toxicologi

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

Teratogenicitet

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

Reproduktionsfunktion

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

Laktation

Mometasonfuroat utsöndras i låga doser i mjölken hos digivande råttor.

Karcinogenicitet

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

Genotoxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri (som innehåller spår av mjölkproteiner)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 2 år
Öppnad förpackning: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdos pulverinhalator
Ett räkneverk på behållaren anger det antal doser som återstår.

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

Förpackningsstorlekar

Förpackning med en påse innehållande 1 inhalator, 14 doser.

Förpackning med en påse innehållande 1 inhalator, 30 doser.

Förpackning med en påse innehållande 1 inhalator, 60 doser.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16821

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25.2.2002/15.12.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.4.2021