

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ASMANEX 400 µg
inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá uvoľnená dávka obsahuje 400 mikrogramov mometazón-furoátu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Maximálna odporúčaná denná dávka obsahuje 4,64 mg laktózy za deň.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok.
Biele až takmer biele aglomeráty prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Asmanex je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na pravidelnú liečbu na kontrolu perzistentnej astmy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Asmanex sa má podávať výlučne prostredníctvom perorálnej inhalácie. Pacienta je potrebné poučiť, aby si po každej dávke vypláchol ústa vodou a obsah úst vyplul bez prehltnutia.

Dávkovanie

Odporúčania pre dávkovanie sú stanovené na základe závažnosti astmy (pozri nižšie uvedené kritériá).

Pacienti s pretrvávajúcou miernou až stredne závažnou astmou: Odporúčaná úvodná dávka je u väčšiny pacientov 400 mikrogramov jedenkrát denne. Údaje naznačujú, že lepšia kontrola astmy sa dosiahne, ak sa denná dávka podá naraz večer. U niektorých pacientov sa dosahuje adekvátnejšia kontrola podávaním dennej dávky 400 mikrogramov rozdelenej do dvoch dávok (200 mikrogramov dvakrát denne). (Dostupný je tiež liek Asmanex 200 µg.)

Dávka Asmanexu sa má individualizovať a titrovat' na najnižšiu dávku, pri ktorej sa ešte udrží účinná kontrola astmy. U niektorých pacientov môže byť dostatočne účinnou udržiavacou dávkou dávka znížená na 200 mikrogramov podávaná raz denne večer.

Pacienti so závažnou astmou: Odporúčaná úvodná dávka je 400 mikrogramov dvakrát denne, čo je zároveň maximálna odporúčaná dávka. Keď sa príznaky astmy dostanú pod kontrolu, vytitrujte dávku Asmanexu na najnižšiu účinnú dávku.

U pacientov so závažnou astmou, ktorí už užívajú perorálne kortikosteroidy, sa Asmanex zo začiatku používa súčasne s pacientovou zvyčajnou udržiavacou dávkou systémových kortikosteroidov.

Približne po týždni možno začať s postupným vysadzovaním systémových kortikosteroidov znížením ich dávky, a to denne alebo každý druhý deň. Ďalšie zníženie dávky sa uskutoční po jedno až dvojtýždňovom intervale, v závislosti od reakcie pacienta. Všeobecne platí, že denné zníženie dávky nemá byť väčšie ako o 2,5 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu.

Pri vysadzovaní kortikosteroidov sa dôrazne odporúča postupovať pomaly. Počas vysadzovania perorálnych kortikosteroidov je potrebné pacienta starostlivo sledovať pre prejavy nestabilnej astmy, vrátane objektívneho merania dýchacích funkcií a insuficiencie nadobličiek (pozri časť 4.4).

Pacienta treba poučiť, že Asmanex nie je určený na použitie „v prípade potreby“, teda ako uvoľňovacia terapia na liečbu akútnych príznakov a tiež že tento liek sa má kvôli udržaniu prínosu z liečby používať pravidelne, aj keď pacient nemá žiadne príznaky.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Asmanexu u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti vo veku nad 65 rokov

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Tento liek je určený len na inhaláciu.

Pacienta je potrebné poučiť o správnom používaní inhalátora (pozri nižšie).

Počas inhalácie lieku má byť pacient vo vzpriamenej polohe.

Pred odstránením krytu je nutné sa uistiť, že počítadlo a ukazovateľ na kryte sú navzájom oproti sebe. Inhalátor sa dá otvoriť odstránením bieleho krytu, pričom treba inhalátor držať zvisle (gaštanovo sfarbenou bázou nadol), uchopiť bázu a krytom pootočiť proti smeru hodinových ručičiek. Počítadlo pritom odpočíta jednu dávku. Poučte pacienta, aby si inhalátor vložil do úst, zovrel náustok perami a rýchlo a zhlboka sa nadýchol. Potom si inhalátor vyberie z úst a zadrží dych na 10 sekúnd alebo na tak dlho, ako bez ťažkostí zvládne. Pacient nesmie vydýchnuť cez inhalátor. Inhalátor sa má zatvoriť okamžite po každej inhalácii tak, že sa inhalátor drží vo zvislej polohe a nasadí sa kryt. Na prípravu ďalšej dávky, je potrebné pootočiť kryt v smere hodinových ručičiek a súčasne ho jemne tlačiť nadol tak dlho, kým sa nezvone cvaknutie, ktoré signalizuje, že kryt je úplne zavretý. V tejto polohe bude ukazovateľ na kryte presne oproti okienku počítadla. Po skončení inhalácie sa pacientom odporúča vypláchnuť si ústa vodou a obsah úst vyplúť bez prehltnutia. Toto pomôže znížiť riziko vzniku kandidózy.

Počítadlo na číselnom displeji zaznamená podanie poslednej dávky. Po dávke 01 sa na číselníku ukáže 00 a kryt sa uzamkne, vtedy sa musí inhalátor vyhodiť. Po celý čas používania sa musí inhalátor udržiavať čistý a suchý. Náustok sa môže zvonka čistiť suchou utierkou alebo vreckovkou. Inhalátor sa nesmie umývať alebo prísť do priameho kontaktu s vodou.

Podrobnejšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Orofaryngeálna kandidóza

Počas klinických skúšaní s Asmanexom sa u niektorých pacientov vyskytla orálna kandidóza súvisiaca s používaním tejto skupiny liekov. Táto infekcia si môže vyžadovať liečbu príslušnými antimykotikami a u niektorých pacientov môže byť potrebné ukončiť liečbu Asmanexom (pozri časť 4.8). Po podaní dávky Asmanexu sa pacientom odporúča vypláchnuť si ústa vodou a obsah úst vyplúť bez prehltnutia.

Systémové účinky kortikosteroidov

Môžu sa objaviť systémové účinky inhalačných kortikosteroidov, obzvlášť pri vysokých dávkach predpísaných na dlhšiu dobu. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch a môže sa líšiť u jednotlivých pacientov a medzi rôznymi liekmi s obsahom kortikosteroidov. Možné systémové účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, adrenálnu supresiu, spomalenie rastu u detí a dospelujúcich, zníženie hustoty kostných minerálov, kataraktu, glaukóm a zriedkavejšie rad psychologických alebo behaviorálnych účinkov, vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí). Preto je dôležité, aby sa dávka inhalačných kortikosteroidov vytitrovala na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov (vrátane intranazálneho, inhalačného a intraokulárneho). Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin porúch videnia, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Prechod z liečby systémovými kortikosteroidmi

Mimoriadna starostlivosť je potrebná u pacientov, ktorí prechádzajú zo systémovo aktívnych kortikosteroidov na Asmanex, nakoľko sa vyskytli úmrtia astmatických pacientov v dôsledku vzniku adrenálnej insuficiencie, ktorá nastala počas a po prechode zo systémových kortikosteroidov na menej systémovo dostupné inhalačné kortikosteroidy. Po vysadení systémových kortikosteroidov je potrebných niekoľko mesiacov, aby došlo k obnoveniu funkcie osi hypotalamus – hypofýza - nadobličky (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA).

Počas znižovania dávky systémových kortikosteroidov môže u niektorých pacientov dôjsť ku vzniku príznakov z vysadenia, ako je napr. bolesť kĺbov a/alebo svalov, malátnosť a depresia, napriek tomu, že funkcia pľúc zostala zachovaná alebo sa dokonca zlepšila. Takýchto pacientov treba povzbudiť, aby pokračovali v liečbe Asmanexom a postupne vysadzovali systémové kortikosteroidy dovedy, pokiaľ sa neobjavia objektívne prejavy adrenálnej insuficiencie. Ak dôjde ku vzniku adrenálnej insuficiencie, dočasne zvýšte dávku systémových kortikosteroidov a potom pokračujte vo vysadzovaní pomalšie.

V obdobiach stresu vrátane traumy, chirurgického zákroku alebo infekcie, alebo pri závažnom astmatickom záchvate bude u pacientov, ktorí prešli zo systémových kortikosteroidov, potrebná krátkodobá suplementárna liečba systémovými kortikosteroidmi, ktorých dávky sa s ústupom príznakov postupne znižujú.

Odporúča sa, aby títo pacienti nosili pri sebe zásobu perorálnych kortikosteroidov a kartu pacienta, na ktorej je uvedené, že pacient v období stresu potrebuje podanie systémových kortikosteroidov, ako aj ich odporúčaná dávka. Odporúča sa periodické vyšetrenie adrenokortikálnej funkcie, najmä meranie plazmatických hladín kortizolu v skorých ranných hodinách.

Prechod pacientov z liečby systémovými kortikosteroidmi na liečbu Asmanexom môže odhaliť alergické stavy, ktoré boli dovedy potláčané liečbou systémovými kortikosteroidmi. Ak k tomu dôjde, odporúča sa začať symptomatickú liečbu.

Účinky na funkciu osi HPA

Použitie Asmanexu často umožňuje kontrolu príznakov astmy s menšou supresiou funkcie osi HPA ako pri terapeuticky ekvivalentnom perorálnom dávkovaní prednizónu. Hoci mometazón-furoát

preukázal pri odporúčaných dávkach nízku systémovú biologickú dostupnosť, absorbuje sa do krvného obehu a pri vyšších dávkach môže byť systémovo aktívny. Aby sa udržal jeho limitovaný potenciál supresie osi HPA, nesmú sa prekročiť odporúčané dávky Asmanexu a musia sa titrovať individuálne pre každého pacienta na najnižšiu účinnú dávku.

Akútne epizódy astmy

Tak, ako pri iných inhalačných liekoch na liečbu astmy, môže dôjsť po podaní dávky k bronchospazmu s okamžitým zhoršením sipotu. Ak sa po podaní dávky Asmanexu objaví bronchospazmus, odporúča sa okamžite podať rýchlo účinkujúce inhalačné bronchodilatans, preto má mať pacient príslušné inhalačné bronchodilatans obsahujúce β_2 -agonistu vždy pri sebe. V týchto prípadoch sa liečba Asmanexom okamžite ukončí a nasadí sa alternatívna liečba.

Asmanex sa nemá považovať za bronchodilatans a nie je určený na rýchle uvoľnenie bronchospazmu alebo astmatického záchvatu, a preto je potrebné pacientov poučiť, aby mali pri sebe vhodné krátkodobo účinkujúce inhalačné bronchodilatans obsahujúce β_2 -agonistu, ktoré môžu v prípade potreby použiť. Pacientov je tiež nevyhnutné informovať o potrebe okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť v prípade, že sa ich astma náhle zhorší.

Exacerbácie astmy

Poučte pacientov, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak astmatické záchvaty počas liečby týmto liekom neodpovedajú na bronchodilatanciá alebo ak sa znižuje vrcholová výdychová rýchlosť. Môže to naznačovať zhoršujúcu sa astmu. Počas takýchto záchvatov môže byť nutné poskytnúť pacientom liečbu systémovými kortikosteroidmi. U týchto pacientov sa má zvážiť vytitrovanie dávky na maximálnu odporúčanú udržiavaciu dávku inhalačného mometazón-furoátu.

Imunosupresia

Asmanex používajte opatrne, ak ho vôbec použijete, u pacientov s neliečenou aktívnou alebo latentnou formou tuberkulózneho infekcie respiračného traktu alebo s neliečenými mykotickými, bakteriálnymi, systémovými vírusovými infekciami alebo s infekciou oka vírusom herpes simplex.

Upozornite pacientov, ktorí užívajú kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva, na riziko expozície určitým infekciám (napr. ovčie kiahne, osýpky) a na dôležitosť vyhľadať lekársku pomoc, ak k takejto expozícii dôjde. Toto je dôležité predovšetkým u detí.

Účinky na rast

U detí alebo dospievajúcich môže v dôsledku neadekvátnej kontroly chronických chorôb, ako napr. astmy, alebo v dôsledku liečby kortikosteroidmi dôjsť k spomaleniu rýchlosti rastu. Lekárom sa preto odporúča dôsledne sledovať rast dospievajúcich užívajúcich kortikosteroidy v akejkoľvek forme a zvážiť výhody liečby kortikosteroidmi a kontroly astmy oproti možnosti potlačenia rastu v prípade, ak sa u dospievajúceho objaví spomalený rast.

Ak dôjde k spomaleniu rastu, ak je to možné, prehodnoťte liečbu s cieľom znížiť dávku inhalačných kortikosteroidov na najnižšiu dávku, pri ktorej sa ešte dosiahne účinná kontrola príznakov. Navyše je potrebné zvážiť odoslanie pacienta k špecialistovi na detské respiračné choroby.

Supresia nadobličiek

Pri používaní inhalačných kortikosteroidov sa môže vyskytnúť klinicky významná supresia funkcie nadobličiek, najmä pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami a zvlášť pri dávkach vyšších, ako sú odporúčané. Toto je potrebné vziať do úvahy v obdobiach stresu alebo pri plánovanom chirurgickom zákroku, kedy môže byť potrebné pridanie systémových kortikosteroidov. Počas klinických skúšaní však po dlhodobej liečbe Asmanexom pri dávkach ≤ 800 mikrogramov denne nebola zaznamenaná žiadna supresia osi HPA.

Na zváženie pri dávkovaní

Nedostatočná odpoveď alebo závažné exacerbácie astmy sa majú liečiť zvýšením udržiavacej dávky inhalačného mometazón-furoátu a ak je to potrebné, podaním systémového kortikosteroidu a/alebo antibiotika, ak je podozrenie na infekciu, a liečbou beta-agonistami.

Pacienta je potrebné poučiť, aby liečbu Asmanexom náhle neprerušil. Neexistujú dôkazy o tom, že podávanie tohto lieku vo vyšších dávkach, ako sú odporúčané, zvyšuje jeho účinnosť.

Pacienti s intoleranciou laktózy

Maximálna odporúčaná denná dávka obsahuje 4,64 mg laktózy za deň. Toto množstvo zvyčajne nespôsobuje problémy u pacientov s intoleranciou laktózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinicky významné liekové interakcie sú nepravdepodobné vzhľadom na veľmi nízke plazmatické koncentrácie dosahované po inhalačnom podávaní. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, nefinavir, ritonavir, kobicistát) však môže potenciálne dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii mometazón-furoátu. Súbežné podávanie inhalačného mometazón-furoátu so silným inhibítorom enzýmu CYP3A4 ketokonazolom spôsobuje malé, ale okrajovo významné ($p = 0,09$) zníženia $AUC_{(0-24)}$ kortizolu v sére a vedie k približne dvojnásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie mometazón-furoátu. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A, vrátane liekov obsahujúcich kobicistát, zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití mometazón-furoátu u gravidných žien. Štúdie s mometazón-furoátom na zvieratách, podobne ako s inými glukokortikoidmi, preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Podobne ako iné inhalačné lieky s obsahom kortikosteroidov, ani mometazón-furoát sa nemá používať počas gravidity okrem prípadov, keď potenciálny prínos pre matku vyvažuje potenciálne riziko pre matku, plod alebo dieťa. Novorodencov narodených matkám, ktoré počas gravidity užívali kortikosteroidy, treba dôkladne sledovať pre možný hypoadrenalizmus.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mometazón-furoát/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie mometazón-furoátu do mlieka (pozri časť 5.3). Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu mometazón-furoátom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách u potkanov sa nepreukázal žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Asmanex nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola v skupine pacientov liečených dávkou 400 mikrogramov dvakrát denne veľmi častá ($> 10\%$) orálna kandidóza. Iné časté (1 - 10 %) s liečbou súvisiace nežiaduce účinky boli faryngitída, bolesť hlavy a dysfónia. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou pozorované v klinických skúšaní a hlásené po uvedení lieku Asmanex na trh sú uvedené nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa liečebného režimu, závažnosti, triedy orgánových systémov a preferovaných názvov. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Dávkovanie jedenkrát denne		Dávkovanie dvakrát denne	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
<u>Infekcie a nákazy</u> Kandidóza	časté	časté	časté	veľmi časté
<u>Poruchy imunitného systému</u> Reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, pruritus, angioedém a anafylaktickú reakciu	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
<u>Psychické poruchy</u> Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkosť, depresia alebo agresivita	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u> Faryngitída Dysfónia	časté menej časté	časté časté	časté časté	časté časté
Zhoršenie astmy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, sipot a bronchospazmus	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u> Boleť hlavy	časté	časté	časté	časté
<u>Poruchy oka</u> Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

U pacientov odkázaných na perorálne kortikosteroidy, ktorí boli liečení Asmanexom 400 mikrogramov dvakrát denne po dobu 12 týždňov, sa orálna kandidóza vyskytla u 20 % a dysfónia u 7 %. Tieto účinky sa považovali za súvisiace s liečbou.

Menej často hlásené nežiaduce udalosti boli sucho v ústach a hrdle, dyspepsia, zvýšenie telesnej hmotnosti a palpitácie.

Tak, ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k bronchospazmu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Bronchospazmus sa má okamžite liečiť rýchlo účinkujúcim inhalačným bronchodilatans. Liečba Asmanexom sa má okamžite ukončiť, pacient vyšetrit' a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Systémové účinky inhalačných kortikosteroidov sa môžu vyskytnúť hlavne pri predpísaní vysokých dávok na dlhšiu dobu. Tieto môžu zahŕňať adrenálnu supresiu, retardáciu rastu detí a dospievajúcich a zníženie hustoty kostných minerálov.

Tak, ako pri iných inhalačných kortikosteroidoch, zriedkavo boli hlásené prípady glaukómu, zvýšeného vnútroočného tlaku a/alebo katarakty.

Tak, ako pri liečbe inými glukokortikoidmi, je potrebné zvážiť možnosť reakcií z precitlivenosti vrátane vyrážok, urtikárie, pruritu a erytému a edému očí, tváre, pier a hrdla.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pre nízku systémovú biologickú dostupnosť tohto lieku predávkovanie s najväčšou pravdepodobnosťou nevyžaduje žiadnu liečbu okrem sledovania, po ktorom nasleduje začatie užívania primeranej predpísanej dávky. Inhalovanie alebo perorálne podanie nadmerných dávok kortikosteroidov môže viesť k supresii funkcie osi HPA.

Manažment

Manažment inhalácie mometazón-furoátu v dávkach prevyšujúcich odporúčané dávkovanie má zahŕňať monitorovanie funkcií nadobličiek. Liečba mometazón-furoátom v dávke, ktorá je dostatočná na kontrolu astmy, môže pokračovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné inhalačné antiastmatiká, glukokortikoidy, ATC kód: R03BA07

Mechanizmus účinku

Mometazón-furoát je lokálny glukokortikoid s miestnymi protizápalovými vlastnosťami. Je pravdepodobné, že značná časť mechanizmu účinku mometazón-furoátu spočíva v jeho schopnosti inhibovať uvoľňovanie mediátorov zápalovej kaskády. *In vitro* mometazón-furoát inhibuje uvoľňovanie leukotriénov z leukocytov alergických pacientov. V bunkovej kultúre mometazón-furoát vykazoval vysokú schopnosť inhibície syntézy a uvoľňovania IL-1, IL-5, IL-6 a TNF-alfa. Tiež je silným inhibítorom produkcie leukotriénov a navyše je extrémne silný inhibítor produkcie Th₂ cytokínov, IL-4 a IL-5 z ľudských CD4⁺ T-buniek.

Farmakodynamické účinky

Preukázalo sa, že mometazón-furoát má *in vitro* väzbovú afinitu k ľudskému glukokortikoidovému receptoru, ktorá je približne 12-krát vyššia ako afinita dexametazónu, 7-krát vyššia ako afinita triamcinolónacetónidu, 5-krát vyššia ako afinita budesonidu a 1,5-krát vyššia ako afinita flutikazónu.

V klinickom skúšaní inhalačný mometazón-furoát preukázal zníženie reaktivity dýchacích ciest na adenosínmonofosfát u hyperreaktívnych pacientov. V inom skúšaní predchádzajúca 5-dňová liečba Asmanexom signifikantne stlmila včasnú aj oneskorenú fázu reakcií nasledujúcich po inhalovaní alergénovej záťaže a taktiež znížila alergénom indukovanú hyperreaktivitu na metacholín.

Preukázalo sa, že liečba inhalačným mometazón-furoátom tiež tlmí nárast počtu zápalových buniek (celkových a aktivovaných eozinofilov) v spúte indukovanom záťažou alergénom a metacholínom. Klinická významnosť týchto zistení nie je známa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Opakované podávanie inhalačného mometazón-furoátu astmatickým pacientom v dávkach 200 mikrogramov dvakrát denne až 1 200 mikrogramov raz denne po dobu 4 týždňov nevedlo ku vzniku klinicky relevantnej supresie osi HPA pri akejkoľvek úrovni dávky a bolo spojené s detegovateľnou systémovou aktivitou iba pri dávke 1 600 mikrogramov denne.

V dlhodobých klinických skúšaníach s použitím dávok až do 800 mikrogramov denne nebola pozorovaná supresia osi HPA, definovaná znížením ranných hladín kortizolu v plazme alebo abnormálnou odpoveďou na kosyntropín.

V klinickom skúšaní zahŕňajúcom 60 astmatických pacientov nevedlo podávanie Asmanexu počas 28 dní v dávkach 400 mikrogramov, 800 mikrogramov alebo 1 200 mikrogramov raz denne alebo 200

mikrogramov dvakrát denne k štatisticky významnému poklesu 24-hodinovej AUC kortizolu v plazme.

V skúšaní kontrolovanom aktívnou liečbou aj placebom sa hodnotil potenciálny systémový účinok podávania mometazón-furoátu dvakrát denne porovnávaním 24-hodinových AUC kortizolu v plazme u 64 dospelých pacientov s astmou, ktorí sa liečili 28 dní mometazón-furoátom v dávke 400 mikrogramov dvakrát denne, 800 mikrogramov dvakrát denne alebo prednizónom v dávke 10 mg raz denne. Mometazón-furoát v dávke 400 mikrogramov dvakrát denne znížil hodnoty AUC₍₀₋₂₄₎ kortizolu v plazme oproti placebo o 10 – 25 %. Mometazón-furoát v dávke 800 mikrogramov dvakrát denne znížil hodnoty AUC₍₀₋₂₄₎ kortizolu v plazme oproti placebo o 21 – 40 %. Zníženie hladiny kortizolu po prednizóne v dávke 10 mg raz denne bolo signifikantne vyššie ako pri placebe alebo v ktorejkoľvek skupine liečenej mometazónom.

Dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšania, ktoré trvali 12 týždňov, preukázali, že liečba Asmanexom v dávkach v rozpätí 200 mikrogramov (raz denne, večer) – 800 mikrogramov denne viedla k zlepšeniu funkcie pľúc meranej ako FEV₁ a vrcholová výdychová rýchlosť, k lepšej kontrole príznakov astmy a k zníženej potrebe inhalačných beta₂-agonistov. U niektorých pacientov sa pozorovala zlepšená funkcia pľúc v priebehu 24 hodín od začiatku liečby, hoci maximálny prínos sa nedosiahol skôr ako po jednom až dvoch týždňoch alebo dlhšej dobe. Zlepšená funkcia pľúc zostala zachovaná počas trvania liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej inhalácii je systémová biologická dostupnosť mometazón-furoátu u zdravých dobrovoľníkov nízka, vzhľadom na slabú absorpciu z pľúc a čreva a výrazný presystémový metabolizmus. Plazmatické koncentrácie mometazónu po inhalácii odporúčaných dávok 200 mikrogramov až 400 mikrogramov denne boli zvyčajne blízko alebo pod kvantifikačným limitom (50 pg/ml) analytickej metódy a vykazovali veľkú variabilitu.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bolusu je hodnota priemerného distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_d) 332 l. Väzba mometazón-furoátu na bielkoviny *in vitro* je vysoká, 98 % až 99 %, v koncentračnom rozsahu 5 až 500 ng/ml.

Biotransformácia

Časť inhalovanej dávky mometazón-furoátu, ktorá je prehltnutá a absorbovaná v gastrointestinálnom trakte, podlieha rozsiahlemu metabolizmu za vzniku viacerých metabolitov. V plazme nie sú detegovateľné žiadne hlavné metabolity. V ľudských pečenevých mikrozómoch sa mometazón metabolizuje cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4).

Eliminácia

Po intravenóznom podaní bolusu je terminálny eliminačný polčas t_{1/2} mometazón-furoátu približne 4,5 hodiny. Po perorálnej inhalácii sa rádioaktívne značená dávka vylúči prevažne v stolici (74 %) a v menšom rozsahu v moči (8 %).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

Všeobecná toxicita

Všetky pozorované toxikologické účinky sú typické pre túto skupinu látok a súvisia so zvýraznenými farmakologickými účinkami glukokortikoidov.

Teratogenita

Tak, ako iné glukokortikoidy, je mometazón-furoát teratogénny u hlodavcov a králikov. Pozorovali sa účinky ako umbilikálna hernia u potkanov, rázštep podnebia u myší a agenéza žľčníka, umbilikálna hernia a deformácia predných labiek u králikov. Pozorovalo sa aj zníženie prírastku telesnej hmotnosti samíc, účinok na rast plodu (nižšia hmotnosť plodu a/alebo oneskorená osifikácia) u potkanov, králikov a myší a znížené prežívanie potomstva u myší.

Reprodukčná funkcia

V štúdiách reprodukčnej funkcie viedol subkutánny mometazón-furoát v dávke 15 mikrogramov/kg k predĺženej gestácii a k predĺženému a sťaženému pôrodu so znížením v prežívaní potomstva a znížením alebo zvýšením telesnej hmotnosti. Nepozoroval sa žiadny účinok na fertilitu.

Laktácia

Mometazón-furoát sa v malých dávkach vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov.

Karcinogenita

Inhalačný mometazón-furoát v dlhodobých štúdiách karcinogenity u myší a potkanov nepreukázal žiadne štatisticky významné zvýšenie výskytu nádorov.

Genotoxicita

V štandardnom súbore testov *in vitro* a *in vivo* sa nepreukázala žiadna genotoxická aktivita mometazón-furoátu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodá laktóza (ktorá obsahuje stopové množstvá mliečnych proteínov).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením: 2 roky.

Po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacdávkový inhalátor s práškom.

Počítadlo na inhalátore ukazuje počet zostávajúcich dávok.

Inhalátor Asmanex 400 µg je biely s gaštanovo sfarbenou bázou. Je zložený z viacerých častí z polypropylénového kopolyméru, polybutyléntereftalátu, polyesteru, akrylonitrilbutadiénstyrénu, brómbutylovej gúmy a z nehrdzavejúcej ocele. Biely polypropylénový kryt obsahuje silikagélové vysušovadlo. Inhalátor je zabalený v laminátovom vrecku s hliníkovou fóliou.

Veľkosti balenia

Balenie po 1 zabalenom inhalátore obsahujúcom 14 inhalačných dávok.

Balenie po 1 zabalenom inhalátore obsahujúcom 30 inhalačných dávok.

Balenie po 1 zabalenom inhalátore obsahujúcom 60 inhalačných dávok.

Balenie po 3 individuálne zabalených inhalátoroch, z ktorých každý obsahuje 30 inhalačných dávok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0394/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2001

Dátum posledného predĺženia: 29. júna 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021