

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asmanex 200 mikrogramů prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka obsahuje mometasoni furoas 200 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem

Maximální doporučená denní dávka obsahuje 4,64 mg laktózy na den.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.
Bílé až téměř bílé práškové kuličky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Asmanex 200 mikrogramů je indikován k pravidelné léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších pro kontrolu perzistentního astmatu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Asmanex 200 mikrogramů má být podáván pouze perorální inhalací. Pacienti si mají po každé dávce vypláchnout ústa vodou a vyplivnout obsah bez polykání.

Dávkování

Doporučené dávkování je založeno na závažnosti astmatu (viz kritéria níže).

Pacienti s perzistentním mírným až středně závažným astmatem: Doporučená zahajovací dávka je u většiny pacientů 400 mikrogramů jednou denně. Údaje naznačují, že lepší kontroly astmatu se dosáhne, když se jedna denní dávka podá večer. U některých pacientů se dosahuje adekvátnější kontroly symptomů podáváním dávky 400 mikrogramů denně ve dvou rozdělených dávkách (200 mikrogramů dvakrát denně).

Dávka přípravku Asmanex 200 mikrogramů by měla být individuálně titrována na nejnižší dávku, která udržuje efektivní kontrolu astmatu. U některých pacientů může být účinné udržovací dávky dosaženo snížením dávky na 200 mikrogramů podávaných jednou denně večer.

Pacienti s těžkým astmatem: Doporučená zahajovací dávka je 400 mikrogramů dvakrát denně, což je maximální doporučovaná dávka. Když jsou symptomy pod kontrolou, titruje se dávka přípravku Asmanex 200 mikrogramů na nejnižší účinnou dávku.

U pacientů s těžkým astmatem, kteří dříve užívali perorální kortikosteroidy, se začíná přípravek Asmanex 200 mikrogramů používat současně s obvyklými udržovacími dávkami systémového kortikosteroidu. Po uplynutí přibližně jednoho týdne se mohou začít systémové kortikosteroidy postupně vysazovat, a to snížením podávané dávky denně nebo obden. Další snížení dávky se provede po uplynutí dalšího jednoho až dvou týdnů, v závislosti na reakci pacienta. Obecně platí, že snížení dávky by nemělo být větší než 2,5 mg prednisonu, nebo jeho ekvivalentu, denně.

Důrazně se doporučuje postupovat při vysazování kortikosteroidů pomalu. V průběhu vysazování perorálních kortikosteroidů je třeba u pacientů pečlivě monitorovat známky nestabilního astmatu, včetně objektivního měření funkce dýchacích cest, a známky nedostatečnosti nadledvin (viz bod 4.4).

Pacient musí být poučen, že přípravek Asmanex není určen k užívání „podle potřeby“ jako zmírňující medikace k léčbě akutních symptomů a že pro udržení léčebného prospěchu musí být tento přípravek užíván pravidelně, i když je pacient asymptomatický.

Speciální populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Asmanex 200 mikrogramů u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti starší než 65 let

Úprava dávkování není nutná.

Způsob podání

Tento přípravek je určen pouze pro inhalační podání.

Je třeba poučit pacienta, jak má inhalátor správně používat (viz níže).

Při inhalaci tohoto přípravku musí být pacient ve vzpřímené poloze.

Před odstraněním krytu je nutné se ujistit, že počítadlo a ukazatel na krytu jsou navzájem ve správné poloze (ukazatel míří na počítadlo). Inhalátor lze otevřít sejmutím bílého krytu při držení ve svislé poloze (růžově zbarvenou spodní částí dolů) tak, že se drží spodní část a krytem se otáčí proti směru hodinových ručiček. Počítadlo zaregistruje otáčku posunutím o jedno číslo dolů. Instruujte pacienta, aby poté umístil inhalátor do úst, sevřel rty kolem jeho náustku a hluboce a rychle se nadechl. Poté se inhalátor z úst opět vyjme a pacient zadrží na 10 sekund nebo na dobu pro něj únosnou dech. Pacient by v žádném případě neměl vydechovat přes inhalátor. Inhalátor se bezprostředně po každé inhalaci opět uzavře a připraví pro další aplikaci nasazením krytu při držení ve svislé poloze a jeho pootočením ve směru hodinových ručiček; kryt je třeba současně lehce stlačovat a otáčet jím tak dlouho, než se ozve klapnutí, teprve pak je zcela uzavřen. V této poloze se šipka na krytu zcela kryje s okénkem počítadla. Po ukončení inhalace se pacientům doporučuje, aby si vypláchli ústa vodou a vyplivli obsah bez polykání. To pomáhá redukovat riziko kandidózy.

Digitální ukazatel indikuje, kdy bude aplikována poslední dávka; po dávce 01 se na něm ukáže 00 a kryt se uzamkne, takže jím nelze otáčet. V této chvíli musí být inhalátor zlikvidován. Po celou dobu je nutné udržovat inhalátor v čistotě a suchu. Vnější část náustku lze čistit suchou látkou nebo papírovou utěrkou/kapesníkem; inhalátor se nemyje a je třeba zabránit jeho kontaktu s vodou.

Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Orofaryngeální kandidóza

V průběhu klinických studií s přípravkem Asmanex 200 mikrogramů se u některých pacientů projevila orální kandidóza, která je spojena s používáním této skupiny léčivých přípravků. Tato infekce může vyžadovat léčbu odpovídajícím antimykotikem a u některých pacientů může být nezbytné přerušení léčby přípravkem Asmanex 200 mikrogramů (viz bod 4.8). Pacient má být poučen, aby si po použití přípravku Asmanex 200 mikrogramů vypláchl ústa vodou a vyplivl obsah bez polykání.

Systémové účinky kortikosteroidů

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů mohou nastat zvláště při vysokých dávkách předepsaných na delší období. Výskyt těchto účinků je mnohem méně pravděpodobný než u perorálních kortikosteroidů a tyto účinky se mohou u jednotlivých pacientů i různých přípravků s kortikosteroidy lišit. Možné systémové účinky mohou zahrnovat Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi nadledvin, retardaci růstu u dětí a dospívajících, pokles kostní minerální denzity, katarakty, glaukom a vzácněji i řadu psychologických či behaviorálních účinků včetně psychomotorické hyperaktivity, spánkových poruch, úzkosti, deprese nebo agresivity (především u dětí). Proto je důležité, aby dávka inhalačních kortikosteroidů byla titrována na nejnížší dávku, při které se udrží účinná kontrola astmatu.

U systémového i lokálního (včetně intranasálního, inhalačního a periokulárního) použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin poruch zraku, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Převod z léčby systémovými kortikosteroidy

Obzvláštní péče je nutná u pacientů, kteří jsou převáděni ze systémově působících kortikosteroidů na přípravek Asmanex 200 mikrogramů, neboť u astmatiků se během a po převedení ze systémových kortikosteroidů na méně systémově dostupné inhalační kortikosteroidy objevila úmrť v důsledku insuficience nadledvin. Po vysazení systémových kortikosteroidů je k obnově funkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny potřeba až několik měsíců.

U některých pacientů se mohou v průběhu snižování dávky systémových kortikosteroidů vyskytnout abstinenční příznaky, např. bolest kloubů a/nebo svalů, únava a deprese, přestože je udržena nebo dokonce zlepšena pulmonální funkce. Tyto pacienty je třeba povzbudit, aby pokračovali jak s léčbou přípravkem Asmanex 200 mikrogramů, tak s vysazováním systémových kortikosteroidů, pokud nemají objektivní známky nedostatečnosti nadledvin. Jestliže se objeví důkazy nedostatečnosti nadledvin, je třeba zvýšit dočasně dávky systémových kortikosteroidů a potom pokračovat s vysazováním pomaleji.

V obdobích stresu, včetně traumatu, chirurgického výkonu nebo infekce, nebo při těžších astmatických záchvatech je třeba u pacientů převedených ze systémově účinkujících kortikosteroidů krátkodobá suplementace systémovými kortikosteroidy, jejichž dávky se pak v závislosti na ústupu příznaků snižují.

Doporučuje se, aby u sebe tyto pacienti měli zásobu perorálních kortikosteroidů a speciální kartu s informací o jejich potřebě podání systémově působícího kortikosteroidu v období stresu s uvedením doporučeného dávkování. Doporučuje se pravidelně testovat adrenokortikální funkce, zejména pak měřit časné ranní plazmatické koncentrace kortizolu.

Převedení pacientů z léčby systémovými kortikosteroidy na léčbu přípravkem Asmanex 200 mikrogramů může odhalit preexistující alergické onemocnění, jež bylo systémovou steroidní léčbou potlačeno. Jestliže se objeví, doporučuje se symptomatická léčba.

Účinky na funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny

Léčba přípravkem Asmanex 200 mikrogramů často umožňuje účinnou kontrolu příznaků astmatu při menší supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, než k jaké dochází při podávání terapeuticky ekvivalentních perorálních dávek prednisonu. I když se mometason-furoát při doporučených dávkách vyznačuje nízkou systémovou biologickou dostupností, při vyšších dávkách je absorbován do krevního oběhu a může být systémově účinný. Aby se u přípravku Asmanex 200 mikrogramů udržel jeho profil limitovaného potenciálu k supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, nesmí být překročeny jeho doporučené dávky a musí být titrovány na nejnižší účinnou dávku pro každého jednotlivého pacienta.

Akutní astmatické epizody

Podobně jako u ostatních inhalačních antiastmatik může bezprostředně po dávce dojít k bronchospazmu se zvýšeným sípáním. Když po podání přípravku Asmanex 200 mikrogramů dojde k bronchospazmu, doporučuje se okamžitě nasadit léčbu rychle účinkujícími inhalačními bronchodilatátory; pacientovi je tedy nutné říci, aby měl vhodný inhalační bronchodilatátor obsahující beta₂-agonistu vždy u sebe. V těchto případech je léčba přípravkem Asmanex 200 mikrogramů okamžitě ukončena a pokračuje se s alternativní léčbou.

Přípravek Asmanex 200 mikrogramů není považován za bronchodilatans a není indikován k rychlému zmírnění bronchospazmu nebo astmatického záchvatu; proto má pacient být poučen, že u sebe má mít inhalátor s vhodným rychle působícím bronchodilatanciem obsahujícím beta₂-agonistu k použití v případě potřeby. Pacienti musí být také informováni o nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se jim astma náhle zhorší.

Exacerbace astmatu

Poučte pacienta o nutnosti okamžitě kontaktovat lékaře v případech, kdy v průběhu léčby tímto přípravkem nereaguje při astmatickém záchvatu na bronchodilatační léčbu nebo když klesá vrcholový dechový výdej. To může indikovat zhoršení astmatu. Během těchto epizod může být nutné podat pacientům systémové kortikosteroidy. U těchto pacientů by se měla zvážít titrace dávky na maximum doporučené udržovací dávky inhalovaného mometason-furoátu.

Imunosuprese

Přípravek Asmanex 200 mikrogramů se má užívat se zvýšenou opatrností, pokud vůbec, u pacientů s neléčenou tuberkulózou respiračního traktu v aktivním i klidovém stadiu, s neléčenou mykotickou, bakteriální nebo systémovou virovou infekcí nebo okulárním herpes simplex.

Je třeba upozornit pacienty, kteří užívají kortikosteroidy nebo jiné imunosupresivní léky, na riziko expozice určitým infekcím (např. plané neštovice, spalničky) a na důležitost kontaktovat lékaře, pokud k takové expozici dojde. To je zvláště důležité u dětí.

Vliv na růst

U dětí a dospívajících může v důsledku neadekvátní kontroly chronických onemocnění, jako je astma, nebo v důsledku léčby kortikosteroidy dojít ke zpomalení rychlosti růstu. Ošetřující lékař by proto měl růst dospívajících léčených jakýmkoli způsobem kortikosteroidy pečlivě sledovat a zvažovat poměr potenciálního prospěchu z podávání kortikosteroidů a z kontroly astmatu na straně jedné a rizika suprese růstu na straně druhé, pokud se u dospívajících objeví zpomalení růstu.

Pokud se růst zpomalí, je nutno, pokud je to možné, přehodnotit terapii za účelem snížení dávek inhalačních kortikosteroidů, a to na nejnižší možné hodnoty, při nichž lze dosáhnout účinné kontroly symptomů. Kromě toho se má zvážít konzultace odborného dětského lékaře se zaměřením na respirační choroby.

Suprese nadledvin

Při podávání inhalačních kortikosteroidů může dojít ke klinicky významné supresi činnosti nadledvin, zvláště po dlouhodobé léčbě vysokými dávkami, zejména dávkami vyššími než je doporučeno. To je třeba vzít v úvahu zejména v obdobích stresu nebo elektivních chirurgických výkonů, kdy může být potřeba navíc podat systémové kortikosteroidy. Nicméně provedené klinické studie nepřinesly žádné důkazy o supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny po dlouhodobé léčbě přípravkem Asmanex 200 mikrogramů v dávkách ≤ 800 mikrogramů denně.

K uvážení ohledně dávkování

Nedostatečná odpověď nebo těžká exacerbace astmatu by se měla léčit zvýšením udržovací dávky inhalačního mometason-furoátu a v případě nutnosti podáním systémových kortikosteroidů a/nebo antibiotik, pokud je podezření na infekci, a užitím léčby beta-agonisty.

Je třeba upozornit pacienta, aby léčbu přípravkem Asmanex 200 mikrogramů náhle nepřerušil.

Nebylo prokázáno zvýšení účinnosti přípravku při podávání ve vyšších než doporučených dávkách.

Pacienti s intolerancí laktózy

Maximální doporučená denní dávka obsahuje 4,64 mg laktózy na den. Toto množství běžně nepřináší pacientům s intolerancí laktózy žádné problémy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických hladin, jsou klinicky významné lékové interakce nepravděpodobné. Nicméně při současném podávání se silně účinnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, kobicistat) může potenciálně dojít ke zvýšení systémové expozice mometason-furoátu. Současné podávání inhalačního mometason-furoátu se silným inhibitorem enzymatického systému CYP3A4 ketokonazolem způsobuje malé, ale okrajově signifikantní snížení ($p=0,09$) AUC₍₀₋₂₄₎ kortizolu v séru a vedlo k přibližně dvojnásobnému zvýšení koncentrace mometason-furoátu v plazmě.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Očekává se, že souběžná léčba inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání mometason-furoátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s mometason-furoátem, stejně jako s ostatními glukokortikoidy, prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podobně jako ostatní inhalační kortikosteroidy by neměl být mometason-furoát podáván ženám v průběhu těhotenství, pokud očekávaný prospěch pro matku nepřevýší potenciální rizika pro matku, plod nebo novorozence. Novorozence matek, které byly v průběhu těhotenství léčeny kortikosteroidy, je třeba pečlivě sledovat kvůli hypoadrenalismu.

Kojení

Není známo, zda se mometason-furoát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování mometason-furoátu do mléka (viz bod 5.3). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání mometason-furoátu.

Fertilita

V reprodukčních studiích u potkanů nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Asmanex 200 mikrogramů nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích kontrolovaných placebem byla ve skupině léčené dávkou 400 mikrogramů dvakrát denně velmi častá orální kandidóza (> 10 %); ostatní časté (1-10 %) nežádoucí účinky spojené s léčbou byly faryngitida, bolest hlavy a dysfonie. Nežádoucí účinky spojené s léčbou zaznamenané v klinických studiích a po uvedení přípravku Asmanex na trh jsou uvedeny níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh jsou vyjmenovány v následující tabulce podle léčebného režimu, závažnosti, třídy orgánových systémů a preferovaných termínů. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Dávkování jednou denně		Dávkování dvakrát denně	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
<u>Infekce a infestace</u> Kandidóza	časté	časté	časté	velmi časté
<u>Poruchy imunitního systému</u> Hypersenzitivita včetně vyrážky, svědění, angioedému a anafylaktické reakce	není známo	není známo	není známo	není známo
<u>Psychiatrické poruchy</u> Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivita	není známo	není známo	není známo	není známo
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u> Faryngitida Dysfonie	časté méně časté	časté časté	časté časté	časté časté
Zhoršení astmatu včetně kašle, dušnosti, sípání a bronchospazmu	není známo	není známo	není známo	není známo
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u> Bolest hlavy	časté	časté	časté	časté
<u>Poruchy oka</u> Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	není známo	není známo	není známo	není známo

U pacientů závislých na orálních kortikosteroidech, kteří byli léčeni přípravkem Asmanex 400 mikrogramů dvakrát denně po dobu 12 týdnů, se orální kandidóza objevila u 20 % a dysfonie u 7 %. Tyto účinky byly považovány za účinky spojené s léčbou.

Méně častými hlášenými nežádoucími účinky byly sucho v ústech a krku, dyspepsie, zvýšení tělesné hmotnosti a palpitace.

Podobně jako u jiné inhalační terapie může dojít k bronchospazmu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Ten by měl být neprodleně léčen rychle účinkujícími inhalačními bronchodilatátory. Léčba přípravkem Asmanex by měla být okamžitě přerušena, pacient vyšetřen a pokud je to nezbytné, měla by být stanovena alternativní léčba.

Při podávání inhalačních kortikosteroidů se mohou projevit systémové účinky, zejména pokud jsou předepsány ve vyšších dávkách a po delší dobu. Mohou zahrnovat adrenální supresi, zpomalení růstu u dětí a dospívajících a pokles kostní minerální denzity. Stejně jako u jiných inhalačních kortikosteroidů byly vzácně hlášeny případy glaukomu, zvýšeného nitroočního tlaku a/nebo katarakty.

Stejně jako u ostatních glukokortikoidů je nutno vzít v úvahu potenciální hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky, svědění a erytému a edému očí, obličeje, rtů a krku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vzhledem k nízké systémové biologické dostupnosti tohoto přípravku není pravděpodobné, že by předávkování vyžadovalo jakoukoli terapii, kromě pečlivého pozorování pacienta následovaného zahájením léčby příslušnými předepsanými dávkami. Inhalace nebo perorální užití nadměrných dávek kortikosteroidů může vést k supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Opatření pro zvládnutí předávkování

Při inhalaci mometason-furoátu v dávkách vyšších, než je doporučená dávka, je třeba též monitorovat funkci nadledvin. Léčba mometason-furoátem v dávce dostatečné pro kontrolu astmatu může pokračovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná inhalační léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, glukokortikoidy, ATC kód R03B A07

Mechanismus účinku

Mometason-furoát je glukokortikoid s místním protizánětlivým působením.

Je pravděpodobné, že velká část mechanismu mometason-furoátu spočívá v jeho schopnosti inhibovat uvolňování mediátorů zánětlivé kaskády. *In vitro* mometason-furoát inhibuje uvolňování leukotrienů z leukocytů alergických pacientů. V buněčných kulturách vykazuje mometason-furoát vysokou účinnost v inhibici syntézy a uvolňování IL-1, IL-5, IL-6 a TNF-alfa; kromě toho je rovněž účinným inhibitorem produkce LT a navíc je vysoce účinným inhibitorem produkce Th₂ cytokinů, IL-4 a IL-5 z lidských CD4⁺ T- buněk.

Farmakodynamické účinky

In vitro bylo zjištěno, že mometason-furoát má přibližně 12krát vyšší vazebnou afinitu k lidským glukokortikoidním receptorům než dexametason, 7krát vyšší než triamcinolonacetonid, 5krát vyšší než budesonid a 1,5krát vyšší než flutikason.

V klinické studii bylo prokázáno, že inhalační mometason-furoát snižuje u hyperreaktivních pacientů reaktivitu dýchacích cest na adenosinmonofosfát. V jiné studii předléčení přípravkem Asmanex po dobu pěti dnů významně zmírnilo časnou i pozdní fázi reakce na expozici inhalovanému alergenu a také snížilo alergenem navozenou hyperreaktivitu na methacholin.

Léčba inhalačním mometason-furoátem dále zmírnila vzestup počtu prozánětlivých buněk (celkových a aktivovaných eosinofilů) v indukovaném sputu po expozici alergenu a methacholinu. Klinický význam těchto nálezů není známý.

Klinická účinnost a bezpečnost

Při opakovaném podávání inhalačního mometason-furoátu u astmatických pacientů po dobu 4 týdnů v dávkách 200 mikrogramů dvakrát denně až 1 200 mikrogramů jednou denně nebyla při žádné dávce zjištěna klinicky relevantní suprese osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a jen dávka 1 600 mikrogramů/den byla spojena s prokazatelnou systémovou aktivitou.

V dlouhodobých klinických studiích při podávání dávek až do 800 mikrogramů/den nebyla zjištěna suprese osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, jak se usuzovalo z redukce ranních hladin plazmatického kortizolu nebo abnormálních odpovědí na kosyntropin.

V 28denní klinické studii, která zahrnovala 60 astmatických pacientů, podávání přípravku Asmanex v dávkách 400, 800 nebo 1 200 mikrogramů jednou denně nebo 200 mikrogramů dvakrát denně nevedlo k statisticky významnému poklesu 24hodinových AUC kortizolu.

Potenciální systémový účinek podávání mometason-furoátu dvakrát denně byl hodnocen v aktivním komparátorem a placebem kontrolované studii, která porovnávala 24hodinovou plochu pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) kortizolu u 64 dospělých astmatických pacientů, léčených 28 dní mometason-furoátem v dávce 400 mikrogramů dvakrát denně, 800 mikrogramů dvakrát denně, nebo 10 mg prednisonu jednou denně. Mometason-furoát v dávce 400 mikrogramů dvakrát denně snížil $AUC_{(0-24)}$ kortizolu ve srovnání s placebem o 10 - 25 %. Mometason-furoát v dávce 800 mikrogramů dvakrát denně snížil $AUC_{(0-24)}$ kortizolu ve srovnání s placebem o 21 - 40 %. Redukce kortizolu byla signifikantně větší po podávání 10 mg prednisonu jednou denně ve srovnání se skupinou dostávající placebo nebo s kteroukoli skupinou léčenou mometasonem.

Dvojitě slepé, placebem kontrolované studie v trvání 12 týdnů prokázaly, že léčba přípravkem Asmanex v dávkách v rozmezí 200 mikrogramů (jednou denně večer) - 800 mikrogramů/den vede ke zlepšení plicních funkcí měřených pomocí FEV_1 a vrcholového expiračního průtoku, k zlepšené kontrole příznaků astmatu a k snížené potřebě inhalačních β_2 -agonistů. Zlepšení plicních funkcí bylo u některých pacientů pozorováno již v průběhu 24 hodin po zahájení léčby, i když maximálního účinku bylo dosaženo až po 1 - 2 týdnech nebo později. Zlepšení plicních funkcí zůstalo zachováno po celou dobu léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Systémová biologická dostupnost po perorální inhalaci mometason-furoátu je u zdravých dobrovolníků nízká, a to následkem nízké absorpce z plic a střev a rozsáhlého pre-systémového metabolismu spolknutého léku. Plazmatické koncentrace mometasonu po inhalaci doporučených dávek od 200 mikrogramů do 400 mikrogramů/den byly obecně v blízkosti nebo pod kvantifikačním limitem (50 pg/ml) analytické metody a vykazovaly značnou variabilitu.

Distribuce

Po intravenózním podání bolusem je průměrná hodnota ustáleného distribučního objemu (V_d) 332 l. Vazba mometason-furoátu na bílkoviny *in vitro* je vysoká, 98 % až 99 % v rozmezí koncentrací 5 až 500 ng/ml.

Biotransformace

Část inhalované dávky mometason-furoátu je spolknuta a absorbována z gastrointestinálního traktu, kde extenzivním metabolismem vzniká mnoho metabolitů. Žádné hlavní metabolity nejsou detekovatelné v plazmě. V lidských jaterních mikrosomech je mometason metabolizován cytochromem P-450 3A4 (CYP3A4).

Eliminace

Po intravenózním podání bolusem je konečný poločas eliminace $T_{1/2}$ přibližně 4,5 hod. Radioaktivně značená perorálně inhalovaná dávka je vylučována především stolicí (74 %) a v menší míře močí (8 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zaznamenány u zvířat při expozici podobné klinické expozici s možným významem při klinickém použití, jsou uvedeny dále.

Obecná toxikologie

Všechny pozorované toxikologické účinky jsou charakteristické pro celou tuto lékovou skupinu a vztahují se k výrazným farmakologickým účinkům glukokortikoidů obecně.

Teratogenita

Podobně jako ostatní glukokortikoidy působí i mometason-furoát v pokusech u hlodavců a králíků teratogenně. Byly pozorovány umbilikální kýly u potkanů, rozštěpy patra u myší, a ageneze žlučníku, umbilikální kýly a deformace předních běhů u králíků. Byl též pozorován pokles hmotnostních přírůstků u samic, účinky na vývoj a růst plodu (nižší tělesná hmotnost plodu a/nebo opožděná osifikace) u potkanů, králíků a myší, a nižší přežívání potomků u myší.

Reprodukční funkce

Ve studiích reprodukční funkce subkutánně podávaný mometason-furoát v dávce 15 mikrogramů/kg prodloužil dobu gestace a docházelo k prodlouženému a obtížnému porodu a k snížení míry přežívání potomků, jejich tělesné hmotnosti nebo hmotnostních přírůstků. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu.

Laktace

Mometason-furoát se v malých dávkách vylučuje do mléka kojících potkanů.

Karcinogenita

Dlouhodobé studie karcinogenity u myší a potkanů prokázaly, že inhalovaný mometason-furoát nezpůsobuje statisticky významné zvýšení incidence tumorů.

Genotoxicita

Standardní skupinou testů *in vitro* a *in vivo* nebyla u mometason-furoátu prokázána genotoxická aktivita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktóza (obsahující stopové množství mléčných bílkovin)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

3 měsíce po prvním otevření

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před otevřením uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vícedávkový inhalátor.

Počítadlo na inhalátoru ukazuje počet zbývajících dávek.

Inhalátor 200 mikrogramů má bílou barvu s růžovou spodní částí, je to vícedávkový inhalátor z umělé hmoty a nerezavějící ocele, s bílým PP krytem, který obsahuje kolonku se silikagelem. Inhalátor je uložen v jednom z dále uvedených ochranných obalů:

a) nylon potažený PVdC/LDPE/Al/LLDPE

b) PET/Al/LDPE/EVA

příbalová informace v českém jazyce, krabička.

Velikost balení

Jednotlivé balení obsahující 30 odměřených dávek.

Jednotlivé balení obsahující 60 odměřených dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/530/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 11. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 5. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 8. 2021