

## 1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Asmanex® Twisthaler 200 μικρογραμμάρια. Κόνις για εισπνοή.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δόση που απελευθερώνεται περιέχει 200 μικρογραμμάρια φουροϊκής μομεταζόνης.

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή.

Λευκή προς υπόλευκη κόνις σε συσσωματώματα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τακτική αγωγή για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το προϊόν αυτό προορίζεται μόνο για εισπνοή.

Προορίζεται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στη σοβαρότητα του άσθματος (βλ. τα παρακάτω κριτήρια).

**Ασθενείς με επίμονο ήπιο έως μέτριας βαρύτητας άσθμα:** Η συνιστώμενη δόση έναρξης της θεραπείας για τους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς είναι 400 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα. Σύμφωνα με στοιχεία καλύτερος έλεγχος του άσθματος επιτυγχάνεται εάν η εφ' άπαξ ημερήσια δόση χορηγείται το βράδυ. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ελεγχθούν επαρκέστερα με 400 μικρογραμμάρια ημερησίως, χορηγούμενα σε δύο διηρημένες δόσεις (200 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα).

Η δόση του Asmanex® Twisthaler θα πρέπει να εξατομικεύεται και θα πρέπει να ρυθμίζεται στη μικρότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Η μείωση της δόσης στα 200 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα χορηγούμενα το βράδυ μπορεί να αποτελεί μια αποτελεσματική δόση συντήρησης για μερικούς ασθενείς.

**Ασθενείς με σοβαρό άσθμα:** Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα, η οποία αποτελεί τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Αφού ελεγχθούν τα συμπτώματα, να ρυθμίζεται η δόση του Asmanex® Twisthaler στην χαμηλότερη αποτελεσματική.

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα που ελάμβαναν προηγουμένως από του στόματος κορτικοστεροειδή, η αγωγή με Asmanex® Twisthaler θα ξεκινήσει συγχρόνως με συστηματικά κορτικοστεροειδή στη συνήθη δοσολογία συντήρησης του ασθενούς. Μετά από μία εβδομάδα περίπου, μπορεί να αρχίσει η βαθμιαία απομάκρυνση των συστηματικών κορτικοστεροειδών, μειώνοντας την καθημερινή ή την ημέρα παρ' ημέρα χορήγηση. Η επόμενη μείωση γίνεται μετά από ένα μεσοδιάστημα μίας ή δύο εβδομάδων, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή. Γενικά, αυτές οι μειώσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 2,5 mg πρεδνιζόνης ημερησίως, ή το ισοδύναμό της.

Συνιστάται εντόνως ένας βραδύς ρυθμός μείωσης. Κατά τη διάρκεια της απομάκρυνσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημεία ασταθούς

άσθματος, περιλαμβανομένων αντικειμενικών μετρήσεων της λειτουργίας των αεροφόρων οδών και για ανεπάρκεια των επινεφριδίων (βλ. 4.4).

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι το Asmanex® Twisthaler δεν προορίζεται για να χρησιμοποιείται όταν θεωρεί ότι είναι απαραίτητο, σαν φάρμακο για ανακούφιση στη θεραπεία οξέων συμπτωμάτων, και ότι αυτό το προϊόν πρέπει να λαμβάνεται κανονικά ακόμα και όταν δεν έχει συμπτώματα, ώστε να διατηρηθεί το θεραπευτικό όφελος.

#### **Κριτήρια:**

**Ήπιο άσθμα:** συμπτώματα περισσότερο από 1 φορά την εβδομάδα αλλά λιγότερο από 1 φορά ανά ημέρα· παροξύνσεις μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα και τον ύπνο. Συμπτώματα άσθματος κατά τη διάρκεια της νύχτας περισσότερο από 2 φορές το μήνα, PEF ή FEV<sub>1</sub> <sup>3</sup> 80 % προβλεπόμενα, μεταβλητότητα 20 – 30 %

**Μέτριες βαρύτητας άσθμα:** συμπτώματα καθημερινά, οι παροξύνσεις επηρεάζουν τη δραστηριότητα και τον ύπνο. Συμπτώματα άσθματος κατά τη διάρκεια της νύχτας περισσότερο από 1 φορά την εβδομάδα, ημερήσια χρήση βραχέως δρώντος βήτα<sub>2</sub>-αγωνιστή, PEF ή FEV<sub>1</sub> > 60 - <80 % προβλεπόμενα, μεταβλητότητα > 30 %

**Σοβαρό άσθμα:** συνεχή συμπτώματα, συχνές επιδεινώσεις, συχνά συμπτώματα άσθματος κατά τη διάρκεια της νύχτας, περιορισμένες φυσικές δραστηριότητες από τα συμπτώματα του άσθματος, PEF ή FEV<sub>1</sub> £ 60 % προβλεπόμενα, μεταβλητότητα > 30 %

#### **Ειδικοί πληθυσμοί**

**Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα.

**Υπερήλικες Ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών:** Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

Χρειάζεται να δοθούν οδηγίες στον ασθενή για το πως να χρησιμοποιεί σωστά τη συσκευή εισπνοών (βλ. παρακάτω).

#### **Τρόπος χορήγησης**

Πριν αφαιρέσετε το κάλυμμα, βεβαιωθείτε ότι ο μετρητής και ο δείκτης επάνω στο κάλυμμα είναι ευθυγραμμισμένοι. Μπορείτε να ανοίξετε τη συσκευή εισπνοών αφαιρώντας το λευκό κάλυμμα, ενώ διατηρείτε τη συσκευή σε όρθια θέση (με τη ροζ βάση προς τα κάτω), κρατώντας τη βάση και στρέφοντας το κάλυμμα αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού. Ο μετρητής θα σημειώσει μείωση του (αναγραφόμενου) αριθμού κατά ένα. Υποδείξτε στον ασθενή να τοποθετήσει τη συσκευή εισπνοών στο στόμα, κλείνοντας τα χείλη γύρω από το επιστόμιο, και να εισπνεύσει γρήγορα και βαθιά. Στη συνέχεια, η συσκευή των εισπνοών αφαιρείται από το στόμα και ο ασθενής κρατά την αναπνοή του για 10 δευτερόλεπτα, ή για όσο διάστημα δύναται. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει στη συσκευή των εισπνοών. Για να κλείσετε τη συσκευή, επανατοποθετείτε το κάλυμμα αμέσως μετά από κάθε εισπνοή. Καθώς κρατάτε τη συσκευή σε όρθια θέση, ετοιμάστε την επόμενη δόση, στρέφοντας το κάλυμμα κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού, ενώ ταυτόχρονα πιέζετε απαλά προς τα κάτω μέχρις ότου ακουστεί ένα «κλικ» και το κάλυμμα κλείσει τελείως. Το βέλος επάνω στο κάλυμμα θα έχει ευθυγραμμιστεί απόλυτα με το παράθυρο του μετρητή. Συνιστάται έκπλυση του στόματος μετά από τις εισπνοές. Μετά την εισπνοή, συνιστάται στους ασθενείς να ξεπλένουν το στόμα και να φτύνουν το νερό. Αυτό βοηθά στη μείωση του κινδύνου μονιλίασης.

Η ψηφιακή ένδειξη θα υποδείξει όταν έχει χορηγηθεί η τελευταία δόση. Μετά τη δόση 01, ο μετρητής θα δείχνει 00 και το κάλυμμα θα κλειδώσει. Τότε η συσκευή θα πρέπει να πεταχτεί. Η συσκευή εισπνοών πρέπει να διατηρείται καθαρή και στεγνή όλες τις ώρες. Το επιστόμιο μπορεί να καθαριστεί με ένα στεγνό ύφασμα ή χαρτομάντιλο. Μην πλύνετε τη συσκευή εισπνοών. Αποφύγετε την επαφή της με το νερό.

Για λεπτομερείς οδηγίες δείτε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία (αλλεργία) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. 6.1 κατάλογος

εκδόχων).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την διάρκεια κλινικών δοκιμών, εμφανίστηκε σε μερικούς ασθενείς μονιλίαση στόματος, η οποία συνδέεται με την χρήση φαρμακευτικών προϊόντων αυτής της κατηγορίας. Η λοίμωξη αυτή μπορεί να χρειαστεί θεραπευτική αγωγή με την κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή του Asmanex® Twisthaler (βλ. 4.8).

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να εμφανίσουν συστηματικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ λιγότερο πιθανόν να εμφανιστούν απ' ό,τι με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Στα πιθανά συστηματικά αποτελέσματα περιλαμβάνεται καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της πυκνότητας των οστικών αλάτων, καταρράκτες και γλαύκωμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να χορηγείται στο χαμηλότερο επίπεδο κατά το οποίο διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα για ασθενείς οι οποίοι μεταφέρονται από τα συστηματικώς δρώντα κορτικοστεροειδή στην εισπνεόμενη φουροϊκή μομεταζόνη, επειδή έχουν εμφανισθεί θάνατοι σε ασθματικούς ασθενείς λόγω ανεπάρκειας των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια και μετά την μεταφορά από συστηματικά κορτικοστεροειδή προς λιγότερο συστηματικώς διαθέσιμα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Μετά την απομάκρυνση από τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, απαιτείται ένα αριθμός μηνών για την ανάνηψη της λειτουργίας του υποθάλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδιακού άξονα (ΥΥΕ).

Κατά τη διάρκεια της μείωσης της δόσης μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα από τη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών, π.χ. πόνο στις αρθρώσεις ή / και στους μύες, ατονία και κατάθλιψη, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και την βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται τόσο στη συνέχιση της θεραπείας με Asmanex® Twisthaler όσο και τη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών, εκτός και αν εμφανισθούν αντικειμενικά σημεία ανεπάρκειας της λειτουργίας των επινεφριδίων. Εάν εμφανισθεί ανεπάρκεια της λειτουργίας των επινεφριδίων, αυξήστε προσωρινά τις δόσεις των συστηματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και μετά συνεχίστε πιο αργά τη διακοπή.

Κατά τη διάρκεια περιόδων στρες, περιλαμβανομένων των τραυματισμών, χειρουργικών επεμβάσεων ή λοιμώξεων ή σοβαρής ασθματικής κρίσης, οι ασθενείς οι οποίοι έχουν μεταφερθεί από συστηματικά κορτικοστεροειδή θα χρειασθούν συμπληρωματική θεραπευτική αγωγή με βραχείας δράσης συστηματικά κορτικοστεροειδή, η οποία βαθμιαία θα μειώνεται καθώς θα υποχωρούν τα συμπτώματα.

Συνιστάται τέτοιοι ασθενείς να μεταφέρουν μαζί τους μια ποσότητα κορτικοστεροειδών από του στόματος και μία προειδοποιητική κάρτα, στην οποία να καταγράφεται η ανάγκη που έχουν και η συνιστώμενη δοσολογία των συστηματικών κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων με στρες. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων, ιδιαίτερα των επιπέδων κορτιζόλης στο πλάσμα νωρίς το πρωί.

Η μεταφορά ασθενών από τη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή στο Asmanex® Twisthaler κόνις για εισπνοή μπορεί να αποκαλύψει προϋπάρχουσες αλλεργικές καταστάσεις οι οποίες προηγουμένως κατεστέλλοντο από τη συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αν συμβεί αυτό, συνιστάται συμπτωματική θεραπεία.

Η φουροϊκή μομεταζόνη δεν θεωρείται βρογχοδιασταλτική και δεν ενδείκνυται για την ταχεία ανακούφιση του βρογχόσπασμου ή των κρίσεων άσθματος. Ως εκ τούτου θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν ένα κατάλληλο βραχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό σε περίπτωση που το χρειαστούν.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το προϊόν τα ασθματικά επεισόδια δεν ανταποκρίνονται στα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, ή εάν η μέγιστη ροή μειώνεται καθοδηγήστε τους ασθενείς να έλθουν αμέσως σε επαφή με το γιατρό τους. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει επιδείνωση του άσθματος. Κατά τη διάρκεια τέτοιων επεισοδίων, οι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σ' αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να είναι αναγκαία η τιτλοποίηση της δόσης της εισπνεόμενης φουροϊκής μομεταζόνης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση συντήρησης.

Η χρήση του Asmanex® Twisthaler θα επιτρέψει συχνά τον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος με μικρότερη καταστολή της λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ απ' ό,τι οι θεραπευτικά ισοδύναμες από του στόματος δόσεις πρεδνιζόνης. Αν και η φουροϊκή μομεταζόνη έχει επιδείξει χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα στη συνιστώμενη δοσολογία, απορροφάται στην κυκλοφορία και μπορεί να είναι συστηματικά δραστική σε υψηλότερες δόσεις. Έτσι, για να διατηρηθεί το περίγραμμα του περιορισμένου δυναμικού καταστολής του άξονα ΥΥΕ, δεν θα πρέπει να υπερβαίνονται οι συνιστώμενες δόσεις αυτού του προϊόντος και θα πρέπει να τιτλοποιείται στην χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση αυτού του προϊόντος σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις αυξάνει την αποτελεσματικότητά.

Χρησιμοποιείτε το Asmanex® Twisthaler με προσοχή τουλάχιστον σε ασθενείς με λοιμώξεις φυματιώσεως της αναπνευστικής οδού είτε είναι ενεργές ή σε μη έξαρση που δεν έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά. Επίσης, σε ασθενείς με μυκητιασικές, βακτηριακές, συστηματικές ιικές λοιμώξεις, οι οποίες δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία ή σε ασθενείς με οφθαλμικό απλό έρπητα.

Ενημερώστε τους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για τον κίνδυνο έκθεσης σε ορισμένες λοιμώξεις (π.χ. ανεμοβλογιά, ιλαρά) και για τη σημασία λήψης ιατρικής συμβουλής εάν συμβεί μια τέτοια έκθεση. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για τα παιδιά.

Μπορεί να εμφανισθεί μείωση του ρυθμού ανάπτυξης σε παιδιά ή εφήβους, που είναι αποτέλεσμα είτε του ανεπαρκούς ελέγχου χρόνιων ασθενειών όπως το άσθμα ή της χρήσης κορτικοστεροειδών για θεραπεία. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν προσεκτικά την ανάπτυξη εφήβων που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή από οποιαδήποτε οδό και να σταθμίζουν τα οφέλη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή και του ελέγχου του άσθματος έναντι της πιθανότητας καταστολής της ανάπτυξης, εάν η ανάπτυξη ενός εφήβου εμφανισθεί να επιβραδύνεται.

Συνιστάται όπως παρακολουθείται τακτικά το ύψος των παιδιών ή των εφήβων που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Εάν επιβραδυνθεί η ανάπτυξη, πρέπει να επανεξεταστεί η θεραπεία με σκοπό τη μείωση της δόσης των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών, εάν είναι δυνατόν, στη χαμηλότερη δόση κατά την οποία επιτυγχάνεται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Επί πλέον, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε παιδίατρο ειδικευμένο στο αναπνευστικό σύστημα.

Όταν χρησιμοποιούνται εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, μπορεί να εμφανισθεί η πιθανότητα για κλινικά σημαντική καταστολή των επινεφριδίων, ιδιαίτερα μετά από θεραπεία με υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή εκλεκτικής χειρουργικής, οπότε μπορεί να χρειασθούν πρόσθετα συστηματικά κορτικοστεροειδή. Όμως, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής του άξονα ΥΥΕ μετά από παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενη φουροϊκή μομεταζόνη, σε δόσεις £ 800 μικρογραμμάρια ημερησίως.

Η έλλειψη ανταπόκρισης ή οι σοβαρές εξάρσεις άσθματος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αυξάνοντας τη δόση συντήρησης της εισπνεόμενης φουροϊκής μομεταζόνης, και αν είναι αναγκαίο, χορηγώντας ένα συστηματικό κορτικοστεροειδές και / ή ένα αντιβιοτικό, εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης καθώς και τη χρήση βήτα-αγωνιστών.

Θα πρέπει να ενημερωθεί ο ασθενής ότι δεν πρέπει να διακόψει απότομα τη θεραπεία με Asmanex®

Twisthaler.

Ασθενείς με έλλειψη ανοχής στη λακτόζη: Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση περιέχει 4,64 mg λακτόζης ανά ημέρα. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η συγχωρήγηση της εισπνεόμενης φουροϊκής μομεταζόνης με τον ισχυρό αναστολέα του ενζύμου CYP3A4 κετοконаζόλη, προκαλεί μικρές αλλά οριακά σημαντικές μειώσεις ( $p=0,09$ ) στην  $AUC_{(0-24)}$  της κορτιζόλης του ορού και είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της μομεταζόνης στο πλάσμα περίπου δύο φορές.

#### **4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με φουροϊκή μομεταζόνη σε ζώα, όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή, έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. 5.3). Παρόλα αυτά, ο δυνητικός κίνδυνος για ανθρώπους είναι άγνωστος.

Όπως συμβαίνει και με άλλα σκευάσματα εισπνεομένων κορτικοστεροειδών, η φουροϊκή μομεταζόνη δεν προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν το πιθανό όφελος προς τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο προς την μητέρα, το έμβρυο ή το βρέφος. Βρέφη γεννημένα από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υποαδρεναλισμό.

Είναι γνωστό ότι η φουροϊκή μομεταζόνη αποβάλλεται σε μικρές δόσεις στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η φουροϊκή μομεταζόνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Έτσι, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Asmanex® Twisthaler κόνις για εισπνοή χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων**

Η εισπνεόμενη φουροϊκή μομεταζόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η στοματική μονιλίαση ήταν πολύ συχνή (> 10 %) στην ομάδα η οποία ελάμβανε 400 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα. Άλλες συχνές (1 έως 10 %) σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: φαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία και δυσφωνία (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Συχνότητα* (F) των ανεπιθύμητων ενεργειών με το Asmanex® Twisthaler περισσότερο από το εικονικό φάρμακο (P), ανά θεραπευτικό σχήμα				
Κατηγορία	Δοσολογία μία φορά την ημέρα		Δοσολογία δύο φορές την ημέρα	
	200 mcg (F)	400 mcg (F)	200 mcg (F)	400 mcg (F)
<i>Λοίμωξη και παρασιτικές μολύνσεις</i> Μονιλίαση	1 % (U)	1 % (U)	5 % (U)	14 % (VC)
<i>Διαταραχές στα αυτιά και τους λαβύρινθους</i> Δυσφωνία	<P (U)	Ίδια	1 % (C)	2 % (C)
<i>Αναπνευστικές διαταραχές</i> Φαρυγγίτιδα	2 % (C)	Ίδια	2 % (C)	6 % (C)
<i>Γενικές διαταραχές</i> Πονοκέφαλος	1 % (C)	1 % (C)	Ίδια	1 % (C)

\* Συχνότητα (CIOMS): Ασνήθης (U) = < 1 %. Συχνή (C) = > 1 %-10 %. Πολύ συχνή (VC) = > 10 %

Με χορήγηση δύο φορές την ημέρα, αναφέρθηκε στοματική μονιλίαση σε 6 % και 15 % των ασθενών που ελάμβαναν δοσολογικό σχήμα 200 μικρογραμμάρια και 400 μικρογραμμάρια, αντιστοίχως και σε 2 % και στα δύο σε σχήματα μιας φοράς την ημέρα.

Με χορήγηση δύο φορές την ημέρα, αναφέρθηκε φαρυγγίτιδα συνδεδεμένη με τη θεραπεία σε 4 % (200 μικρογραμμάρια) και 8 % (400 μικρογραμμάρια) των ασθενών. Στο σχήμα μία φορά την ημέρα, τα επεισόδια ήταν 4 % (200 μικρογραμμάρια) και 2 % (400 μικρογραμμάρια).

Σε ασθενείς εξαρτώμενους από κορτικοστεροειδή από το στόμα, οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με Asmanex® Twisthaler 400 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα επί 12 εβδομάδες, η μονιλίαση στόματος εμφανίστηκε στο 20 %, και η δυσφωνία στο 7 %. Αυτά τα αποτελέσματα θεωρήθηκε ότι σχετίζονταν με τη θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρθηκαν συχνά ήταν ξηρό στόμα και φάρυγγας, δυσπεψία, αύξηση βάρους και αίσθημα προκάρδιων παλμών.

Δεν υπήρξε ένδειξη μεγαλύτερου κινδύνου για τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους ή ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους.

Όπως και με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα κατά του άσθματος, είναι δυνατό να εμφανιστεί βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού μετά τη λήψη της δόσης. Εάν εμφανιστεί βρογχόσπασμος μετά από λήψη δόσης Asmanex® Twisthaler, συνιστάται άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση με ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Επομένως, πρέπει να συστηθεί στον ασθενή να έχει πάντοτε στη διάθεσή του το κατάλληλο εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία με Asmanex® Twisthaler διακόπτεται αμέσως και ορίζεται εναλλακτική θεραπεία.

Μπορεί να εμφανισθούν συστηματικά αποτελέσματα από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Σ' αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται η καταστολή των επινεφριδίων, η καθυστέρηση της ανάπτυξης παιδιών και εφήβων, η μείωση της πυκνότητας των οστικών αλάτων, ο καταρράκτης και το γλαύκωμα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις γλαυκώματος, αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης και/ή καταρράκτου από τη χρήση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών.

Όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή προϊόντα, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη οι ενδεχόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν εξανθήματα, κνίδωση, κνησμό, και ερύθημα και οίδημα των ματιών, του προσώπου, των χειλιών και του φάρυγγα.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Λόγω της χαμηλής συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας αυτού του προϊόντος, η υπερδοσολογία είναι απίθανο να απαιτήσει οποιαδήποτε άλλη θεραπεία πλην της παρατήρησης, ακολουθούμενης από την εφαρμογή της κατάλληλης χορηγούμενης δοσολογίας. Η εισπνοή ή η από του στόματος χορήγηση υπερβολικών δόσεων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει στην καταστολή της λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ.

Η αντιμετώπιση της εισπνοής φουροϊκής μομεταζόνης σε δόσεις που υπερβαίνουν τα συνιστώμενα σχήματα δόσεων, θα πρέπει να περιλαμβάνει την παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων. Μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με φουροϊκή μομεταζόνη σε δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιασθματικά, Εισπνεόμενα-Γλυκοκορτικοειδή, κωδικός ATC R03B A.

Η φουροϊκή μομεταζόνη είναι ένα τοπικό γλυκοκορτικοειδές με τοπικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Είναι πιθανό ότι το μεγαλύτερο μέρος του μηχανισμού των αποτελεσμάτων της φουροϊκής μομεταζόνης, έγκειται στην ικανότητά της να αναστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών του φλεγμονώδους καταρράκτη. *In vitro*, η φουροϊκή μομεταζόνη αναστέλλει την απελευθέρωση λευκοτριενών από λευκά αιμοσφαίρια αλλεργικών ασθενών. Σε κυτταροκαλλιέργειες, φουροϊκή μομεταζόνη εμφάνισε υψηλή ικανότητα αναστολής της σύνθεσης και απελευθέρωσης της IL-1, IL-5, IL-6 και του TNF-άλφα. Είναι επίσης ισχυρός αναστολέας της παραγωγής των Th<sub>2</sub> κυτοκινών, IL-4 και IL-5 από ανθρώπινα CD4 + T-κύτταρα.

Η φουροϊκή μομεταζόνη απεδείχθη *in vitro* ότι εμφανίζει χημική συγγένεια σύνδεσης με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών του ανθρώπου η οποία είναι περίπου 12 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της δεξαμεθαζόνης, 7 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ακετονικής τριαμισινολόνης, 5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της βουδεσονίδης, και 1,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της φλουτικαζόνης.

Σε μια κλινική δοκιμή, η εισπνεόμενη φουροϊκή μομεταζόνη έδειξε ότι μειώνει την αντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών προς την μονοφωσφορική αδενosίνη σε υπεραντιδραστικούς ασθενείς. Σε μια άλλη δοκιμή, προηγούμενη θεραπεία με την χρήση του Asmanex® Twisthaler επί πέντε ημέρες εξασθένησε σημαντικά τις αντιδράσεις πρώιμης και όψιμης φάσης μετά από εισπνοή αλλεργιογόνων και μείωσε επίσης την προκαλούμενη από αλλεργιογόνα υπερανταπόκριση στη μεταχολίνη.

Η θεραπεία με εισπνεόμενη φουροϊκή μομεταζόνη απεδείχθη επίσης ότι εξασθενεί την αύξηση των κυττάρων της φλεγμονής (συνολικών και ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων) σε πτύελα που έχουν υποστεί επαγωγή μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο και μεταχολίνη. Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων.

Σε ασθενείς με άσθμα, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενης φουροϊκής μομεταζόνης για 4 εβδομάδες σε δόσεις 200 μικρογραμμάτων δύο φορές την ημέρα έως 1200 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα δεν φάνηκε να προκαλεί κλινικώς σχετική καταστολή του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (άξονας ΥΥΕ) σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο και συσχετίστηκε με ανιχνεύσιμη συστηματική δράση μόνον σε δοσολογία 1600 μικρογραμμάτων την ημέρα. Σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως και 800 μικρογραμμάτων την

ημέρα, δεν παρατηρήθηκε καταστολή του άξονα ΥΥΕ, όπως εκτιμήθηκε βάσει της μείωσης των πρωινών επιπέδων της κορτιζόλης πλάσματος ή της μη φυσιολογικής ανταπόκρισης στην χορήγηση συνθετικής κορτικοτροπίνης.

Σε μία κλινική δοκιμή διάρκειας 28 ημερών η οποία περιελάμβανε 60 ασθενείς, η χορήγηση του Asmanex® Twisthaler σε δόσεις των 400 μικρογραμμαρίων, 800 μικρογραμμαρίων ή 1200 μικρογραμμαρίων μία φορά την ημέρα δεν προκάλεσε στατιστικώς σημαντική μείωση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της κορτιζόλης πλάσματος 24ώρου.

Η πιθανή συστηματική δράση κατά τη χορήγηση δόσεων φουροϊκής μομεταζόνης δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη με τη χορήγηση δραστικού φαρμάκου και εικονικού φαρμάκου δοκιμή, η οποία συνέκρινε την περιοχή κάτω από την AUC της κορτιζόλης πλάσματος 24ώρου σε 64 ενήλικες ασθενείς με άσθμα, οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία για διάστημα 28 ημερών 400 μικρογραμμάρια φουροϊκής μομεταζόνης δύο φορές την ημέρα, 800 μικρογραμμάρια φουροϊκής μομεταζόνης δύο φορές την ημέρα ή 10 χιλιοστόγραμμα πρεδνιζόνης μία φορά την ημέρα. Η θεραπευτική αγωγή με 400 μικρογραμμάρια φουροϊκής μομεταζόνης δύο φορές την ημέρα ελάττωσε τις τιμές της  $AUC_{(0-24)}$  της κορτιζόλης πλάσματος κατά 10 – 25 % σε σχέση με τις τιμές του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπευτική αγωγή με 800 μικρογραμμάρια φουροϊκής μομεταζόνης δύο φορές την ημέρα ελάττωσε τις τιμές της  $AUC_{(0-24)}$  της κορτιζόλης πλάσματος κατά 21 – 40 % σε σχέση με τις τιμές του εικονικού φαρμάκου. Η ελάττωση των τιμών της κορτιζόλης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά από χορήγηση 10 χιλιοστόγραμμων πρεδνιζόνης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με την παρατηρούμενη τόσο στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο όσο και στις δύο ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε μομεταζόνη.

Διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων έδειξαν ότι η θεραπευτική αγωγή με Asmanex® Twisthaler σε αποδιδόμενες δόσεις κυμαινόμενες μεταξύ 200 (μία φορά την ημέρα, το βράδυ) – 800 μικρογραμμαρίων την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε βάσει του βιαίως εκπνεόμενου όγκου αέρα σε ένα (1) δευτερόλεπτο ( $FEV_1$ ) και της μέγιστης εκπνευστικής ροής, τη βελτίωση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος και τη μείωση της ανάγκης για εισπνεόμενους  $\beta_2$  αγωνιστές. Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας παρατηρήθηκε εντός 24 ωρών από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, αν και το μέγιστο όφελος δεν επιτεύχθηκε νωρίτερα από 1 έως 2 εβδομάδες ή περισσότερο. Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της φουροϊκής μομεταζόνης κατόπιν χορήγησης από του στόματος εισπνοών σε υγιείς εθελοντές είναι χαμηλή λόγω πτωχής απορρόφησης από τους πνεύμονες και το έντερο, καθώς και εκτεταμένου προσυστηματικού μεταβολισμού. Οι συγκεντρώσεις της φουροϊκής μομεταζόνης στο πλάσμα κατόπιν χορήγησης δια εισπνοών στις προτεινόμενες δόσεις των 200 έως 400 μικρογραμμαρίων την ημέρα, σε γενικές γραμμές, προσέγγιζαν ή ήταν χαμηλότερες του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού (50 pg/ml) της αναλυτικής δοκιμασίας και ποίκιλαν ευρέως.

Κατανομή: Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_d$ ) είναι 332 λίτρα. *In vitro*, η φουροϊκή μομεταζόνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες σε υψηλό ποσοστό, 98 % έως 99 % σε συγκεντρώσεις κυμαινόμενες από 5 έως 500 ng/ml.

Μεταβολισμός: Το μέρος μιας εισπνεόμενης δόσης φουροϊκής μομεταζόνης το οποίο καταπίνεται και απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό προς πολλαπλούς μεταβολίτες. Δεν ανιχνεύονται κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα. Στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η φουροϊκή μομεταζόνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4).

Εξουδετέρωση: Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η φουροϊκή μομεταζόνη εμφανίζει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής ( $T_{1/2}$ ) 4.5 ωρών κατά προσέγγιση. Μία ραδιοεπισημασμένη χορηγούμενη δια εισπνοής δόση απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο στα κόπρανα (74 %) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα

(8 %).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

Όλες οι τοξικολογικές δράσεις οι οποίες παρατηρήθηκαν είναι χαρακτηριστικές αυτής της κατηγορίας ουσιών και αφορούν τις εκσεσημασμένες φαρμακολογικές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών.

Όπως και τα λοιπά γλυκοκορτικοειδή, η φουροϊκή μομεταζόνη αποτελεί τερατογόνο για τρωκτικά και κουνέλια. Οι δράσεις οι οποίες παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν ομφαλοκήλη σε αρουραίους, υπερωϊοσχιστία σε ποντικούς και αγενεσία χοληδόχου κύστεως, ομφαλοκήλη, καθώς και εύκαμπτα πρόσθια άκρα σε κουνέλια. Σημειώθηκαν επίσης μείωση της μητρικής πρόσληψης σωματικού βάρους, επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου (μικρότερο σωματικό βάρος εμβρύου και / ή καθυστερημένη οστεοποίηση) σε αρουραίους, κουνέλια και ποντικούς, καθώς και ελαττωμένη επιβίωση των απογόνων σε ποντικούς.

Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς και αρουραίους, η εισπνεόμενη φουροϊκή μομεταζόνη δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των όγκων.

Η φουροϊκή μομεταζόνη δεν εμφάνισε γενετοξική δραστηριότητα σε μία καθιερωμένη σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανυδρη λακτόζη (η οποία περιέχει πρωτεΐνες του γάλακτος).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Χρόνος ζωής**

24 μήνες

3 μήνες μετά το άνοιγμα της συσκευασίας.

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη**

Να φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία μέχρις ότου ανοιχθεί.

Να μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Να μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

### **6.5 Φύση και περιεχόμενα του περιέκτη**

Συσκευή εισπνοής κόνεως πολλαπλών δόσεων.

Ένας μετρητής στη συσκευή δείχνει τον αριθμό των δόσεων που απομένουν.

Η συσκευή εισπνοής κόνεως είναι χρώματος λευκού με ρόζ βάση, και είναι συσκευή από πολλαπλά στοιχεία, που απαρτίζεται από πολυμερές πολυπροπυλενίου, polybutylene terephthalate, πολυεστέρα, acrylonitrile-butadiene-styrene, ελαστικό bromo-butyl και ανοξειδωτο ατσάλι. Στο λευκό κάλυμμα πολυπροπυλενίου, περιέχεται κάψα αποξήρανσης με γέλη πυριτίου. Η συσκευή εισπνοών εσωκλείεται μέσα σε ένα φακελίσκο επικαλυμμένο με φύλλο αλουμινίου.

Ατομικές μονάδες των 30, 60 μετρούμενων ενεργοποιήσεων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Οδηγίες για τη χρήση και διαχείριση**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Αγίου Δημητρίου 63  
174 56 Άλιμος

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

18452/20-5-2002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

20 Μαΐου 2002

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ιούνιος 2011