

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata contiene 200 microgrammi di mometasone furoato.

Eccipienti con effetti noti

La dose massima giornaliera raccomandata contiene 4,64 mg di lattosio al giorno.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Agglomerati di polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione è indicato negli adulti e negli adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni nel trattamento regolare per il controllo dell'asma persistente.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio raccomandato è in funzione della gravità dell'asma (vedere di seguito i criteri).

Pazienti con asma persistente da lieve a moderata: la dose iniziale raccomandata è, per la maggior parte dei pazienti, di 400 microgrammi una volta al giorno. I dati disponibili suggeriscono che si raggiunge un miglior controllo dell'asma se la singola dose giornaliera è somministrata la sera. Alcuni pazienti possono essere controllati in modo più adeguato se la dose giornaliera di 400 microgrammi viene suddivisa in due somministrazioni (200 microgrammi due volte al giorno).

La dose di Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione deve essere individualizzata sul singolo paziente e ridotta gradualmente fino alla dose più bassa in grado di mantenere un efficace controllo dell'asma. La riduzione della dose a 200 microgrammi/die, somministrata la sera, può essere una efficace dose di mantenimento per alcuni pazienti.

Pazienti con asma grave: la dose iniziale raccomandata è di 400 microgrammi due volte al giorno, che è la dose massima raccomandata. Non appena i sintomi sono sotto controllo, diminuire gradualmente la dose fino a raggiungere la dose efficace più bassa di Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione.

In pazienti con asma grave che hanno ricevuto in precedenza una terapia orale con corticosteroidi, Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione, va somministrato inizialmente in concomitanza con la dose di mantenimento di corticosteroidi sistemico. Dopo circa una settimana, si può iniziare la riduzione graduale del corticosteroidi sistemico attraverso una diminuzione quotidiana o a giorni alterni, della dose. La successiva riduzione posologica va effettuata dopo un intervallo di una-due settimane, in base alla risposta del paziente. Generalmente, il decremento non deve essere superiore a 2,5 mg al giorno di prednisone o di un suo equivalente.

È fortemente raccomandato che la sospensione debba essere raggiunta con una lenta progressione. Durante la fase di riduzione graduale della terapia con corticosteroidi orali, nei pazienti devono essere attentamente controllati i segni di asma instabile, attraverso l'utilizzo di misurazioni obiettive della funzionalità respiratoria, e dell'insufficienza surrenalica (vedere 4.4).

Il paziente deve essere informato che Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione, non va usato "al bisogno" per alleviare la sintomatologia acuta e che va utilizzato regolarmente per mantenere il beneficio terapeutico anche in assenza di sintomatologia.

Criteri:

Asma lieve: sintomi >1 volta alla settimana ma <1 volta al giorno; le esacerbazioni possono influire sulle attività e sul sonno; sintomi di asma notturna >2 volte al mese; PEF o FEV1 >80% del predetto, con variabilità del 20-30%.

Asma moderata: sintomi quotidiani; le esacerbazioni influiscono sulle attività e sul sonno; sintomi di asma notturno >1 volta alla settimana; uso giornaliero di beta₂-agonisti a breve durata di azione; PEF o FEV1 >60<80% del predetto, con variabilità >30%.

Asma grave: sintomi continui; esacerbazioni frequenti; frequenti sintomi di asma notturno; attività fisiche limitate dai sintomi dell'asma; PEF o FEV1 ≤60% del predetto, con variabilità >30%.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Asmanex 200 mcg in bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani di età superiore a 65 anni

Non sono necessari aggiustamenti posologici.

Metodo di somministrazione

Questo prodotto va somministrato esclusivamente per inalazione orale.

Il paziente deve essere istruito sulle modalità di un corretto utilizzo dell'inalatore (vedere sotto).

I pazienti devono essere in posizione eretta quando inalano il prodotto.

Prima di rimuovere il cappuccio, assicurarsi che il contatore del numero di dosi e la tacca sul cappuccio siano allineati. Per aprire l'inalatore, rimuovere il cappuccio bianco tenendo l'inalatore in posizione verticale (con la base di colore rosa verso il basso), stringendo la base e ruotando il cappuccio stesso in senso antiorario. Il contatore di dosi effettuerà un conteggio alla rovescia. Informare il paziente che per la somministrazione deve inserire il boccaglio dell'inalatore in bocca, chiudere le labbra attorno al boccaglio e inspirare rapidamente e profondamente. Il paziente deve poi rimuovere l'inalatore dalla bocca e trattenere il respiro per circa 10 secondi o fino a quando riesce a farlo senza difficoltà. Il paziente non deve espirare attraverso l'inalatore. Per chiudere l'inalatore, riposizionare il cappuccio immediatamente dopo ciascuna inalazione, mantenendo l'inalatore in posizione verticale. La dose necessaria per l'inalazione successiva viene così caricata, ruotando il cappuccio in senso orario, applicando una lieve pressione verso il basso, fino ad udire un "click" e fino alla completa chiusura. La tacca sul cappuccio sarà così perfettamente allineata con il contatore.

Dopo l'inalazione, si consiglia di sciacquare la bocca e sputare l'acqua. Questo aiuta a ridurre il rischio di candidiasi.

Il display digitale indicherà l'ultima dose dispensata: dopo la dose 01, l'indicatore indicherà 00 e il cappuccio si bloccherà; a questo punto l'inalatore deve essere eliminato. L'inalatore deve essere sempre mantenuto pulito e asciutto. La parte esterna del boccaglio può essere pulita con un panno asciutto; non lavare l'inalatore; evitare il contatto con l'acqua.

Per istruzioni dettagliate vedere il Foglio Illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Candidiasi orale

Durante gli studi clinici, in alcuni pazienti si è manifestata una candidiasi orale, che è associata all'uso di questa classe di medicinali. Questa infezione può richiedere un trattamento con una terapia antimicotica appropriata e in alcuni pazienti può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione (vedere 4.8).

Effetti sistemici dei corticosteroidi per uso inalatorio

Possono verificarsi gli effetti sistemici dei corticosteroidi per uso inalatorio, in particolare se prescritti ad alte dosi e per lunghi periodi. È molto meno

probabile che tali effetti si manifestino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra differenti preparazioni di corticosteroidi. I possibili effetti sistemici possono includere sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo nella crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma, e più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). Perciò è importante che la dose di corticosteroidi per via inalatoria sia titolata alla dose più bassa in grado di mantenere un efficace controllo dell'asma.

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici (inclusi intranasali, inalatori e intraoculari) possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause dei disturbi visivi che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Passaggio dalla terapia corticosteroidica sistemica

Particolare attenzione va prestata ai pazienti che passano dalla terapia con corticosteroidi attivi per via sistemica al mometasone furoato per via inalatoria: infatti, in pazienti asmatici, si sono verificati decessi originati da insufficienza surrenalica durante e dopo il passaggio dai corticosteroidi sistemici a quelli per via inalatoria, che hanno una minore disponibilità sistemica. Dopo l'interruzione della terapia con corticosteroidi sistemici è necessario un certo numero di mesi perché avvenga il ripristino della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Durante la fase di riduzione della dose, alcuni pazienti possono presentare sintomi da mancanza di corticosteroidi sistemici, come ad es. dolore articolare e/o muscolare, stanchezza e depressione, pur in presenza di stabilità o anche miglioramento della funzionalità polmonare. Tali pazienti devono essere incoraggiati a continuare sia il trattamento con Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione, che la sospensione dei corticosteroidi sistemici, a meno che non compaiano segni obiettivi di insufficienza surrenalica. In caso di evidente insufficienza surrenalica, vanno aumentate temporaneamente le dosi dei corticosteroidi sistemici e successivamente continuare la fase di sospensione più lentamente.

Durante periodi di stress, che includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o un forte attacco di asma grave, i pazienti che avevano lasciato la terapia con corticosteroidi sistemici richiedono un breve trattamento supplementare con corticosteroidi sistemici, che verrà progressivamente ridotta in base alla riduzione dei sintomi.

Si raccomanda che tali pazienti portino con sé una dose supplementare di corticosteroidi orali e un tesserino di segnalazione indicante la dose necessaria di corticosteroidi sistemici durante i periodi di stress. Deve essere effettuato il monitoraggio periodico della funzionalità corticosurrenalica, con particolare riguardo alla misurazione dei livelli plasmatici di cortisolo la mattina presto.

Il passaggio dei pazienti dalla terapia corticosteroidica sistemica ad Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione può mettere in evidenza condizioni allergiche preesistenti, sopresse dalla terapia corticosteroidica sistemica. In questi casi, deve essere praticato un trattamento sintomatico.

Effetti sulla funzionalità dell'asse HPA

L'utilizzo di Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione spesso permette il controllo della sintomatologia asmatica con una minore soppressione della funzionalità dell'asse HPA, rispetto a dosi orali terapeuticamente equivalenti di prednisone. Sebbene il mometasone furoato abbia dimostrato una bassa biodisponibilità sistemica alla dose raccomandata, esso è assorbito in circolo e può avere effetti sistemici a dosi superiori. Pertanto, per mantenere la sua caratteristica di limitato potenziale soppressore dell'asse HPA, le dosi raccomandate di questo prodotto non devono essere superate e per ogni paziente si deve raggiungere gradualmente la più bassa dose efficace.

Broncospasmo

Come con altri medicinali usati per inalazione nel trattamento dell'asma, dopo la somministrazione si può manifestare broncospasmo con un immediato aumento di sibili. Se il broncospasmo si manifesta in seguito alla somministrazione di Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione, è raccomandato un trattamento immediato con broncodilatatore per inalazione a rapida azione; pertanto al paziente deve essere raccomandato di avere sempre a disposizione un broncodilatatore per inalazione. In questi casi il trattamento con Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione deve essere interrotto immediatamente e una terapia alternativa istituita.

Il mometasone furoato non deve essere considerato come un broncodilatatore e non è indicato per l'immediato sollievo dal broncospasmo o dagli attacchi di asma; pertanto, i pazienti devono essere istruiti a tenere a portata di mano un appropriato broncodilatatore a breve durata d'azione, per via inalatoria, da utilizzare in caso di necessità.

Va raccomandato ai pazienti di contattare immediatamente il medico quando gli episodi asmatici non rispondono ai broncodilatatori durante il trattamento con questo prodotto o il picco di flusso espiratorio presenta una caduta. Questo può indicare un peggioramento dell'asma. Durante tali episodi, i pazienti possono richiedere una terapia corticosteroidica sistemica. In questi pazienti, si può prendere in considerazione il raggiungimento della massima dose di mantenimento raccomandata di mometasone furoato per via inalatoria.

Immunosoppressione

Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione, deve essere utilizzato con cautela, se necessario, in pazienti con infezioni tubercolari del tratto respiratorio non trattate attive o quiescenti, o in caso di infezioni micotiche, batteriche, virali sistemiche non trattate, o in caso di herpes simplex oculare.

Avvertire i pazienti che assumono corticosteroidi, o altri medicinali immunosoppressori, del rischio di esposizione ad alcuni tipi di infezioni (es. Varicella, morbillo) e della necessità di ricorrere al parere medico se ciò dovesse accadere. Questo è di particolare importanza nei bambini.

Effetti sulla crescita

Un rallentamento della velocità di crescita si può verificare nei bambini o negli adolescenti come conseguenza di un inadeguato controllo di patologie croniche quali l'asma o dell'uso di corticosteroidi usati per il suo trattamento. Il medico deve strettamente sorvegliare la crescita degli adolescenti in terapia con corticosteroidi, qualunque sia la loro via di somministrazione e valutare i benefici della terapia corticosteroidica e del controllo dell'asma rispetto alla possibilità di soppressione della crescita, nel caso in cui questa appaia nell'adolescente rallentata.

Se la crescita è rallentata, rivalutare la terapia allo scopo di ridurre, se possibile, la dose di corticosteroidi per via inalatoria alla più bassa dose alla quale è raggiunto l'effettivo controllo dei sintomi. Inoltre, si deve prendere in considerazione di indirizzare il paziente ad un pediatra specialista in malattie respiratorie.

Effetti sulla soppressione surrenalica

Quando si impiegano corticosteroidi per via inalatoria, può verificarsi la possibilità di una soppressione surrenalica clinicamente significativa, specialmente dopo trattamenti prolungati ad alte dosi e, in particolar modo, con dosi più elevate di quelle raccomandate. Questo deve essere tenuto in considerazione durante i periodi di stress o in occasione di interventi di chirurgia elettiva, quando può essere necessario associare la somministrazione di corticosteroidi sistemici. Tuttavia, durante gli studi clinici, non c'è stata evidenza di soppressione dell'asse HPA dopo trattamenti prolungati con mometasone furoato per via inalatoria a dosi \leq di 800 microgrammi/die.

Considerazioni sul dosaggio

La perdita di efficacia o le gravi esacerbazioni di asma devono essere trattate aumentando la dose di mantenimento di mometasone furoato per via inalatoria e, se necessario, somministrando un corticosteroide sistemico e/o un antibiotico in caso di sospetta infezione e usando una terapia con un beta-agonista.

Va raccomandato al paziente di non interrompere bruscamente la terapia con Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione.

Non c'è evidenza che la somministrazione di questo prodotto a dosi superiori a quelle raccomandate ne aumenti l'efficacia.

Pazienti con intolleranza al lattosio

La dose massima giornaliera raccomandata contiene 4,64 mg/die di lattosio. Questa quantità normalmente non causa problemi in pazienti affetti da intolleranza al lattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa della concentrazione plasmatica molto bassa che si raggiunge a seguito della somministrazione per via inalatoria, interazioni clinicamente significative con altri medicinali sono improbabili. Comunque una potenziale aumentata esposizione sistemica a mometasone furoato può verificarsi quando vengano somministrati contemporaneamente potenti inibitori dell'enzima

CYP3A4 (per es. Ketoconazolo, itraconazolo, nelfinavir, ritonavir, cobicistat). La contemporanea somministrazione di mometasone furoato per via inalatoria e di ketoconazolo, potente inibitore dell'enzima CYP3A4, causa lievi, ma al limite della significatività ($p = 0,09$), diminuzioni dell' $AUC_{(0-24)}$ del cortisolo sierico che hanno determinato un aumento di circa 2 volte della concentrazione plasmatica di mometasone furoato.

Studi d'interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di mometasone furoato nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti. Studi condotti sugli animali con mometasone furoato, come con altri glucocorticoidi, hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come per le altre preparazioni contenenti corticosteroidi per via inalatoria, il mometasone furoato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per madre, feto o neonato. I neonati di madri in terapia con corticosteroidi durante la gravidanza devono essere attentamente controllati per l'eventuale insorgenza di iposurrenalismo.

Allattamento

Non è noto se mometasone furoato/metaboliti vengano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di mometasone furoato nel latte (vedere paragrafo 5.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/evitare la terapia con mometasone furoato tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sulla riproduzione condotti sui ratti, non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Asmanex 200 microgrammi polvere per inalazione non ha, o ha un'influenza trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici controllati verso placebo, l'insorgenza di candidiasi orale, nel gruppo trattato con 400 microgrammi due volte al giorno, è stata molto

comune (>10%); altri effetti indesiderati comuni (1-10%) correlati al trattamento sono stati faringite, cefalea e disfonia. Gli effetti indesiderati correlati al trattamento osservati negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing con Asmanex polvere per inalazione sono elencati di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e nel periodo post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base al regime di trattamento, alla gravità, alla classificazione per sistemi e organi e secondo terminologia Meddra. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	QD (Singola dose giornaliera)		BID (Due dosi giornaliere)	
	200 mcg	400 mcg		200 mcg
Infezioni ed infestazioni Candidiasi	Comune	Comune	Infezioni ed infestazioni Candidiasi	Comune
Disturbi del sistema immunitario Reazioni di ipersensibilità incluse eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazione anafilattica	Non nota	Non nota	Disturbi del sistema immunitario Reazioni di ipersensibilità incluse eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazione anafilattica	Non nota
Disturbi psichiatrici Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività	Non nota	Non nota	Disturbi psichiatrici Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività	Non nota
Patologie			Patologie	

respiratorie, toraciche e mediastiniche Faringite Disfonia	Comune Non comune	Comune Comune	respiratorie, toraciche e mediastiniche Faringite Disfonia	Comune Non comune
Aggravamento dell'asma incluse tosse, dispnea, sibili e broncospasmo	Non nota	Non nota	Aggravamento dell'asma incluse tosse, dispnea, sibili e broncospasmo	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Cefalea	Comune	Comune	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Cefalea	Comune
Patologie dell'occhio Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)	Non nota	Non nota	Patologie degli occhi Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)	Non nota

In pazienti in trattamento con corticosteroidi orali, che sono stati trattati con Asmanex 400 microgrammi due volte al giorno per 12 settimane, la candidiasi orale è comparsa nel 20% dei casi e la disfonia nel 7%. Questi effetti sono stati considerati correlati al trattamento.

Sono stati evidenziati eventi avversi non comuni quali bocca e gola secca, dispepsia, aumento di peso e palpitazioni.

Come con altra terapia inalatoria, può verificarsi broncospasmo (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Questo deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione. La terapia con Asmanex deve essere immediatamente interrotta, si

deve valutare il paziente, e se necessario si deve istituire una terapia alternativa.

Gli effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria possono verificarsi soprattutto quando sono prescritti ad alte dosi e per periodi prolungati. Questi effetti possono comprendere soppressione surrenalica, ritardo nella crescita di bambini e adolescenti, e diminuzione della densità minerale ossea.

Come con altri corticosteroidi per via inalatoria sono stati evidenziati rari casi di glaucoma, aumento della pressione intraoculare e/o cataratta.

Come con altri glucocorticoidi, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di reazioni di ipersensibilità comprendenti rash, orticaria, prurito, eritema e edema degli occhi, del viso, delle labbra e della gola.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Data la bassa biodisponibilità sistemica di questo prodotto, è improbabile che il sovradosaggio richieda un qualche intervento terapeutico oltre l'osservazione, seguita dalla somministrazione del dosaggio prescritto. L'inalazione o la somministrazione orale di dosi eccessive di corticosteroidi può portare alla soppressione della funzionalità dell'asse HPA.

Gestione

Nel caso mometasone furoato venga utilizzato a dosi superiori a quelle raccomandate, la gestione del sovradosaggio deve prevedere il controllo della funzionalità surrenalica. La terapia con mometasone furoato può proseguire ad una dose sufficiente a controllare l'asma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiasmatici, Glucocorticoidi inalatori, Codice ATC: R03B A07

Meccanismo d'azione

Il mometasone furoato è un glucocorticoide topico con proprietà antinfiammatorie locali.

È verosimile che il meccanismo alla base degli effetti del mometasone furoato sia in gran parte legato alla sua capacità di inibire il rilascio dei mediatori della cascata infiammatoria. *In vitro*, il mometasone furoato inibisce il rilascio dei

leucotrieni dai leucociti di pazienti allergici. In colture cellulari, il mometasone furoato ha dimostrato un'elevata potenza nell'inibire la sintesi e il rilascio di IL-1, IL-5, IL-6 e TNF- α ; è anche un potente inibitore della produzione di leucotrieni. Inoltre è un inibitore estremamente potente della produzione di citochine Th-2, IL-4 ed IL-5, da parte delle cellule T CD4⁺ umane.

Effetti farmacodinamici

Il mometasone furoato ha mostrato *in vitro* un'affinità di legame per il recettore umano dei glucocorticoidi approssimativamente circa 12 volte quella del desametasone, 7 volte quella del triamcinolone acetone, 5 volte quella del budesonide e 1,5 volte quella del fluticasone.

In uno studio clinico, il mometasone furoato per via inalatoria ha mostrato di ridurre la reattività delle vie aeree all'adenosina monofosfato in pazienti iperreattivi. In un altro studio, il pre-trattamento con Asmanex per cinque giorni ha attenuato significativamente le reazioni allergiche precoci e tardive conseguenti l'inalazione di allergeni; ha, inoltre, ridotto l'iperreattività allergene-indotta alla metacolina.

Il trattamento con mometasone furoato per via inalatoria ha mostrato anche di ridurre l'aumento delle cellule infiammatorie (eosinofili totali e attivati) nell'espettorato indotto, in seguito alla esposizione ad allergene e metacolina. Non è noto il significato clinico di queste evidenze.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti asmatici, con la somministrazione ripetuta di mometasone furoato per via inalatoria per 4 settimane alla dose di 200 microgrammi due volte al giorno, fino a 1.200 microgrammi una volta al giorno, non si è osservata evidente soppressione dell'asse HPA clinicamente rilevante a tutte le dosi, mentre segni di attività sistemica comparivano solo alla dose di 1.600 microgrammi al giorno.

In studi clinici a lungo termine con dosi fino a 800 microgrammi al giorno, non è stata evidenziata soppressione dell'asse HPA, valutata in base alla riduzione dei livelli di cortisolo plasmatico la mattina presto o a risposte anomale alla cosintropina.

In uno studio clinico durato 28 giorni su 60 pazienti affetti da asma, non è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa dell'AUC di cortisolo plasmatici nelle 24 ore dopo somministrazione di Asmanex alle dosi di 400 microgrammi, 800 microgrammi, 1.200 microgrammi una volta al giorno o 200 microgrammi due volte al giorno.

Il potenziale effetto sistemico di mometasone furoato due volte al giorno è stato valutato in uno studio controllato contro placebo che ha confrontato i valori di AUC di cortisolo plasmatici nelle 24 ore in 64 pazienti adulti affetti da asma trattati per 28 giorni con mometasone furoato 400 microgrammi due volte al giorno, 800 microgrammi due volte al giorno o con prednisone 10 mg una volta al giorno. Nel gruppo in trattamento con mometasone furoato 400 microgrammi due volte al giorno, i valori di AUC di cortisolo plasmatico nelle 24

ore, si sono ridotti rispetto al placebo del 10 - 25%. Il mometasone furoato 800 microgrammi due volte al giorno riduceva nelle 24 ore il valore di AUC di cortisolo plasmatico rispetto a quelli osservati nel gruppo placebo del 21-40%. La riduzione dei valori di cortisolo è stata significativamente più marcata dopo assunzione di singole dosi giornaliere di prednisone 10 mg sia nel gruppo in trattamento con placebo sia in entrambi i gruppi in trattamento con mometasone furoato.

Studi controllati in doppio-cieco contro placebo durati 12 settimane hanno mostrato che il trattamento con Asmanex nell'intervallo di dosi 200 microgrammi (una volta al giorno, la sera) - 800 microgrammi al giorno determina un miglioramento della funzionalità polmonare, misurata con il FEV1 e il picco di flusso espiratorio, un miglioramento del controllo dei sintomi asmatici, e una diminuzione della necessità di ricorrere all'uso di beta₂ agonisti per via inalatoria.

Il miglioramento della funzionalità polmonare è comparso in alcuni pazienti entro 24 ore dall'inizio del trattamento, sebbene il massimo beneficio non sia stato raggiunto prima di 1 - 2 settimane o più. Il miglioramento della funzionalità polmonare si è mantenuto per l'intera durata del trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità sistemica del mometasone furoato a seguito dell'inalazione orale in volontari sani è bassa, dovuta allo scarso assorbimento da parte dei polmoni e del tratto gastrointestinale e di un elevato metabolismo di primo passaggio.

Dopo inalazione orale di mometasone alle dosi raccomandate di 200 - 400 microgrammi al giorno, le concentrazioni plasmatiche mostrano un'ampia variabilità, e sono generalmente vicine o al di sotto dei limiti di rilevabilità dei test analitici (50 pg/ml).

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa in bolo, il volume di distribuzione ($V_{d\text{ area}}$) è di 332 litri. *In vitro* il legame con le proteine del mometasone furoato è alto, 98-99% in un intervallo di concentrazioni che va da 5 a 500 ng/ml.

Biotrasformazione

La quota di dose inalata di mometasone furoato che viene deglutita e assorbita nel tratto gastrointestinale subisce un elevato metabolismo verso molti metaboliti. I metaboliti maggiori non sono rilevabili nel plasma. Nei microsomi epatici umani, il mometasone viene metabolizzato dal citocromo P-450 3A4 (CYP3A4).

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa in bolo, il mometasone furoato ha una emivita $T_{1/2}$ di circa 4,5 ore. Una dose radiomarcata inalata per via orale viene escreta principalmente con le feci (74%) ed in minor quantità con le urine (8%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico sono state le seguenti.

Tossicologia generale

Tutti gli effetti tossicologici osservati sono tipici di questa classe di composti e sono correlati ai forti effetti farmacologici propri dei glucocorticoidi.

Teratogenicità

Come altri glucocorticoidi, il mometasone furoato è teratogeno nei roditori e nei conigli. Gli effetti osservati sono stati ernia ombelicale nei ratti, palatoschisi nel topo e agenesia della colecisti, ernia ombelicale e zampe anteriori curve nei conigli. Inoltre si sono osservati riduzione nell'incremento del peso corporeo della madre, effetti sulla crescita fetale (peso corporeo fetale più basso e/o ossificazione ritardata) in ratti, conigli e topi, e ridotta sopravvivenza della prole nel topo.

Funzione riproduttiva

Negli studi sulla funzione riproduttiva, il mometasone furoato somministrato sottocute, alla dose di 15 microgrammi/kg ha prolungato la gestazione e ha causato un travaglio prolungato e difficoltoso con una riduzione della sopravvivenza della prole e del peso corporeo o di un incremento del peso corporeo. Non c'è stato alcun effetto sulla fertilità.

Allattamento

Il mometasone furoato è escreto in basse dosi nel latte di ratti che allattano.

Carcinogenicità

Durante studi di carcinogenicità a lungo termine in topi e ratti, il mometasone furoato per via inalatoria non ha mostrato alcun aumento statisticamente significativo nell'incidenza di tumori.

Genotossicità

Il mometasone furoato non ha mostrato alcuna attività genotossica in una serie standard di test *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro (che contiene tracce di proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

In confezione integro: 2 anni.

Dopo prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non refrigerare o congelare.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Inalatore per polvere, multidose.

Un contatore indica sul dispositivo il numero delle dosi rimanenti.

L'inalatore da 200 microgrammi polvere è di colore bianco con base rosa ed è un dispositivo multi-componente costituito da polipropilene copolimero, polibutilene tereftalato, poliestere, acrilonitrile-butadiene-stirene, gomma bromo-butilica e acciaio inossidabile. Contiene una cartuccia con gel di silice come disidratante nel cappuccio bianco di polipropilene. L'inalatore è contenuto in un sacchetto di alluminio laminato.

Formato delle confezioni:

Confezione da 1 inalatore racchiuso in un sacchetto contenente 30 dosi erogabili

Confezione da 1 inalatore racchiuso in un sacchetto contenente 60 dosi erogabili

Confezione da 3 inalatori confezionati singolarmente e racchiusi in un sacchetto; ogni inalatore contiene 60 dosi erogabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Asmanex 200 - 30 erogazioni

A.I.C. n. 036685016

Asmanex 200 - 60 erogazioni

A.I.C. n. 036685028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Novembre 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata contiene 400 microgrammi di mometasone furoato.

Eccipienti con effetti noti

La dose massima giornaliera raccomandata contiene 4,64 mg di lattosio al giorno.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Agglomerati di polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione è indicato negli adulti e negli adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni nel trattamento regolare per il controllo dell'asma persistente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio raccomandato è in funzione della gravità dell'asma (vedere di seguito i criteri).

Pazienti con asma persistente da lieve a moderata: la dose iniziale raccomandata è, per la maggior parte dei pazienti, di 400 microgrammi una volta al giorno. I dati disponibili suggeriscono che si raggiunge un miglior controllo dell'asma se la singola dose giornaliera è somministrata la sera. Alcuni pazienti possono essere controllati in modo più adeguato se la dose giornaliera di 400 microgrammi viene suddivisa in due somministrazioni (200

microgrammi due volte al giorno). (È disponibile anche una formulazione di Asmanex polvere per inalazione da 200 microgrammi).

La dose di Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione deve essere individualizzata sul singolo paziente e ridotta gradualmente fino alla dose più bassa in grado di mantenere un efficace controllo dell'asma. La riduzione della dose a 200 microgrammi/die, somministrata la sera, può essere una efficace dose di mantenimento per alcuni pazienti.

Pazienti con asma grave: la dose iniziale raccomandata è di 400 microgrammi due volte al giorno, che è la dose massima raccomandata. Non appena i sintomi sono sotto controllo, diminuire gradualmente la dose fino a raggiungere la dose efficace più bassa di Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione.

In pazienti con asma grave che hanno ricevuto in precedenza una terapia orale con corticosteroidi, Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione, va somministrato inizialmente in concomitanza con la dose di mantenimento di corticosteroide sistemico. Dopo circa una settimana, si può iniziare la riduzione graduale del corticosteroide sistemico attraverso una diminuzione quotidiana, o a giorni alterni, della dose. La successiva riduzione posologica va effettuata dopo un intervallo di una-due settimane, in base alla risposta del paziente. Generalmente, il decremento non deve essere superiore a 2,5 mg al giorno di prednisone o di un suo equivalente.

È fortemente raccomandato che la sospensione debba essere raggiunta con una lenta progressione. Durante la fase di riduzione graduale della terapia con corticosteroidi orali, nei pazienti devono essere attentamente controllati i segni di asma instabile, attraverso l'utilizzo di misurazioni obiettive della funzionalità respiratoria, e dell'insufficienza surrenalica (vedere 4.4).

Il paziente deve essere informato che Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione, non va usato "al bisogno" per alleviare la sintomatologia acuta e che va utilizzato regolarmente per mantenere il beneficio terapeutico anche in assenza di sintomatologia.

Criteri:

Asma lieve: sintomi >1 volta alla settimana ma <1 volta al giorno; le esacerbazioni possono influire sulle attività e sul sonno; sintomi di asma notturna >2 volte al mese; PEF o FEV1 >80% del predetto, con variabilità del 20-30%.

Asma moderata: sintomi quotidiani; le esacerbazioni influiscono sulle attività e sul sonno; sintomi di asma notturno >1 volta alla settimana; uso giornaliero di beta₂-agonisti a breve durata di azione; PEF o FEV1 >60<80% del predetto, con variabilità >30%.

Asma grave: sintomi continui; esacerbazioni frequenti; frequenti sintomi di asma notturno; attività fisiche limitate dai sintomi dell'asma; PEF o FEV1 ≤60% del predetto, con variabilità >30%.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Asmanex 400 mcg in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani di età superiore a 65 anni

Non sono necessari aggiustamenti posologici.

Metodo di somministrazione

Questo prodotto va somministrato esclusivamente per inalazione orale.

Il paziente deve essere istruito sulle modalità di un corretto utilizzo dell'inalatore (vedere sotto).

I pazienti devono essere in posizione eretta quando inalano il prodotto.

Prima di rimuovere il cappuccio, assicurarsi che il contatore del numero di dosi e la tacca sul cappuccio siano allineati. Per aprire l'inalatore, rimuovere il cappuccio bianco tenendo l'inalatore in posizione verticale (con la base di colore amaranto verso il basso) stringendo la base e ruotando il cappuccio stesso in senso antiorario. Il contatore di dosi effettuerà un conteggio alla rovescia. Informare il paziente che per la somministrazione deve inserire il boccaglio dell'inalatore in bocca, chiudere le labbra attorno al boccaglio e inspirare rapidamente e profondamente. Il paziente deve poi rimuovere l'inalatore dalla bocca e trattenere il respiro per circa 10 secondi o fino a quando riesce a farlo senza difficoltà. Il paziente non deve espirare attraverso l'inalatore. Per chiudere l'inalatore, riposizionare il cappuccio immediatamente dopo ciascuna inalazione, mantenendo l'inalatore in posizione verticale. La dose necessaria per l'inalazione successiva viene così caricata, ruotando il cappuccio in senso orario, applicando una lieve pressione verso il basso, fino ad udire un "click" e fino alla completa chiusura. La tacca sul cappuccio sarà così perfettamente allineata con il contatore.

Dopo l'inalazione, si consiglia di sciacquare la bocca e sputare l'acqua. Questo aiuta a ridurre il rischio di candidiasi.

Il display digitale indicherà l'ultima dose dispensata: dopo la dose 01, l'indicatore indicherà 00 e il cappuccio si bloccherà; a questo punto l'inalatore deve essere eliminato. L'inalatore deve essere sempre mantenuto pulito e asciutto. La parte esterna del boccaglio può essere pulita con un panno asciutto; non lavare l'inalatore; evitare il contatto con l'acqua.

Per istruzioni dettagliate vedere il Foglio Illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Candidiasi orale

Durante gli studi clinici, in alcuni pazienti si è manifestata una candidiasi orale, che è associata all'uso di questa classe di medicinali. Questa infezione può richiedere un trattamento con una terapia antimicotica appropriata e in alcuni

pazienti può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione (vedere 4.8).

Effetti sistemici dei corticosteroidi per uso inalatorio

Possono verificarsi gli effetti sistemici dei corticosteroidi per uso inalatorio, in particolare se prescritti ad alte dosi e per lunghi periodi. È molto meno probabile che tali effetti si manifestino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra differenti preparazioni di corticosteroidi. I possibili effetti sistemici possono includere sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo nella crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma, e più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). Perciò è importante che la dose di corticosteroidi per via inalatoria sia titolata alla dose più bassa in grado di mantenere un efficace controllo dell'asma.

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici (inclusi intranasali, inalatori e intraoculari) possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause dei disturbi visivi che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Passaggio dalla terapia corticosteroidica sistemica

Particolare attenzione va prestata ai pazienti che passano dalla terapia con corticosteroidi attivi per via sistemica al mometasone furoato per via inalatoria: infatti, in pazienti asmatici, si sono verificati decessi originati da insufficienza surrenalica durante e dopo il passaggio dai corticosteroidi sistemici a quelli per via inalatoria, che hanno una minore disponibilità sistemica. Dopo l'interruzione della terapia con corticosteroidi sistemici è necessario un certo numero di mesi perché avvenga il ripristino della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Durante la fase di riduzione della dose, alcuni pazienti possono presentare sintomi da mancanza di corticosteroidi sistemici, come ad es. dolore articolare e/o muscolare, stanchezza e depressione, pur in presenza di stabilità o anche miglioramento della funzionalità polmonare. Tali pazienti devono essere incoraggiati a continuare sia il trattamento con Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione, che la sospensione dei corticosteroidi sistemici, a meno che non compaiano segni obiettivi di insufficienza surrenalica. In caso di evidente insufficienza surrenalica, vanno aumentate temporaneamente le dosi dei corticosteroidi sistemici e successivamente continuare la fase di sospensione più lentamente.

Durante periodi di stress, che includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o un forte attacco di asma grave, i pazienti che avevano lasciato la terapia con corticosteroidi sistemici richiedono un breve trattamento supplementare con corticosteroidi sistemici, che verrà progressivamente ridotta in base alla riduzione dei sintomi.

Si raccomanda che tali pazienti portino con sé una dose supplementare di corticosteroidi orali e un tesserino di segnalazione indicante la dose necessaria di corticosteroidi sistemici durante i periodi di stress. Deve essere effettuato il monitoraggio periodico della funzionalità corticosurrenalica, con particolare riguardo alla misurazione dei livelli plasmatici di cortisolo la mattina presto.

Il passaggio dei pazienti dalla terapia corticosteroidica sistemica ad Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione può mettere in evidenza condizioni allergiche preesistenti, sopresse dalla terapia corticosteroidica sistemica. In questi casi, deve essere praticato un trattamento sintomatico.

Effetti sulla funzionalità dell'asse HPA

L'utilizzo di Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione, spesso permette il controllo della sintomatologia asmatica con una minore soppressione della funzionalità dell'asse HPA, rispetto a dosi orali terapeutamente equivalenti di prednisone. Sebbene il mometasone furoato abbia dimostrato una bassa biodisponibilità sistemica alla dose raccomandata, esso è assorbito in circolo e può avere effetti sistemici a dosi superiori. Pertanto, per mantenere la sua caratteristica di limitato potenziale soppressore dell'asse HPA, le dosi raccomandate di questo prodotto non devono essere superate e per ogni paziente si deve raggiungere gradualmente la più bassa dose efficace.

Broncospasmo

Come con altri medicinali usati per inalazione nel trattamento dell'asma, dopo la somministrazione si può manifestare broncospasmo con un immediato aumento di sibili. Se il broncospasmo si manifesta in seguito alla somministrazione di Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione, è raccomandato un trattamento immediato con broncodilatatore per inalazione a rapida azione; pertanto al paziente deve essere raccomandato di avere sempre a disposizione un broncodilatatore per inalazione. In questi casi il trattamento con Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione deve essere interrotto immediatamente e una terapia alternativa istituita.

Il mometasone furoato non deve essere considerato come un broncodilatatore e non è indicato per l'immediato sollievo dal broncospasmo o dagli attacchi di asma; pertanto, i pazienti devono essere istruiti a tenere a portata di mano un appropriato broncodilatatore a breve durata d'azione, per via inalatoria, da utilizzare in caso di necessità.

Va raccomandato ai pazienti di contattare immediatamente il medico quando gli episodi asmatici non rispondono ai broncodilatatori durante il trattamento con questo prodotto o il picco di flusso espiratorio presenta una caduta. Questo può indicare un peggioramento dell'asma. Durante tali episodi, i pazienti possono richiedere una terapia corticosteroidica sistemica. In questi pazienti, si può prendere in considerazione il raggiungimento della massima dose di mantenimento raccomandata di mometasone furoato per via inalatoria.

Immunosoppressione

Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione, deve essere utilizzato con cautela, se necessario, in pazienti con infezioni tubercolari del tratto

respiratorio non trattate attive o quiescenti, o in caso di infezioni micotiche, batteriche, virali sistemiche non trattate, o in caso di herpes simplex oculare.

Avvertire i pazienti che assumono corticosteroidi, o altri medicinali immunosoppressori, del rischio di esposizione ad alcuni tipi di infezioni (es. varicella, morbillo) e della necessità di ricorrere al parere medico se ciò dovesse accadere. Questo è di particolare importanza nei bambini.

Effetti sulla crescita

Un rallentamento della velocità di crescita si può verificare nei bambini o negli adolescenti come conseguenza di un inadeguato controllo di patologie croniche quali l'asma o dell'uso di corticosteroidi usati per il suo trattamento. Il medico deve strettamente sorvegliare la crescita degli adolescenti in terapia con corticosteroidi, qualunque sia la loro via di somministrazione e valutare i benefici della terapia corticosteroidica e del controllo dell'asma rispetto alla possibilità di soppressione della crescita, nel caso in cui questa appaia nell'adolescente rallentata.

Se la crescita è rallentata, rivalutare la terapia allo scopo di ridurre, se possibile, la dose di corticosteroidi per via inalatoria alla più bassa dose alla quale è raggiunto l'effettivo controllo dei sintomi. Inoltre, si deve prendere in considerazione di indirizzare il paziente ad un pediatra specialista in malattie respiratorie.

Effetti sulla soppressione surrenalica

Quando si impiegano corticosteroidi per via inalatoria, può verificarsi la possibilità di una soppressione surrenalica clinicamente significativa, specialmente dopo trattamenti prolungati ad alte dosi e, in particolar modo, con dosi più elevate di quelle raccomandate. Questo deve essere tenuto in considerazione durante i periodi di stress o in occasione di interventi di chirurgia elettiva, quando può essere necessario associare la somministrazione di corticosteroidi sistemici. Tuttavia, durante gli studi clinici, non c'è stata evidenza di soppressione dell'asse HPA dopo trattamenti prolungati con mometasone furoato per via inalatoria a dosi \leq di 800 microgrammi/die.

Considerazioni sul dosaggio

La perdita di efficacia o le gravi esacerbazioni di asma devono essere trattate aumentando la dose di mantenimento di mometasone furoato per via inalatoria e, se necessario, somministrando un corticosteroide sistemico e/o un antibiotico in caso di sospetta infezione e usando una terapia con un beta-agonista.

Va raccomandato al paziente di non interrompere bruscamente la terapia con Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione.

Non c'è evidenza che la somministrazione di questo prodotto a dosi superiori a quelle raccomandate ne aumenti l'efficacia.

Pazienti con intolleranza al lattosio

La dose massima giornaliera raccomandata contiene 4,64 mg/die di lattosio. Questa quantità normalmente non causa problemi in pazienti affetti da intolleranza al lattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa della concentrazione plasmatica molto bassa che si raggiunge a seguito della somministrazione per via inalatoria, interazioni clinicamente significative con altri medicinali sono improbabili. Comunque una potenziale aumentata esposizione sistemica a mometasone furoato può verificarsi quando vengano somministrati contemporaneamente potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (per es. Ketoconazolo, itraconazolo, nelfinavir, ritonavir, cobicistat). La contemporanea somministrazione di mometasone furoato per via inalatoria e di ketoconazolo, potente inibitore dell'enzima CYP3A4, causa lievi, ma al limite della significatività ($p = 0,09$), diminuzioni dell' $AUC_{(0-24)}$ del cortisolo sierico che hanno determinato un aumento di circa 2 volte della concentrazione plasmatica di mometasone furoato.

Studi d'interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di mometasone furoato nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti. Studi condotti sugli animali con mometasone furoato, come con altri glucocorticoidi, hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come per le altre preparazioni contenenti corticosteroidi per via inalatoria, il mometasone furoato non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per madre, feto o neonato. I neonati di madri in terapia con corticosteroidi durante la gravidanza devono essere attentamente controllati per l'eventuale insorgenza di iposurrenalismo.

Allattamento

Non è noto se mometasone furoato/metaboliti vengano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di mometasone furoato nel latte (vedere paragrafo 5.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/evitare la terapia con mometasone furoato tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sulla riproduzione condotti sui ratti, non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Asmanex 400 microgrammi polvere per inalazione non ha, o ha un'influenza trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici controllati verso placebo, l'insorgenza di candidiasi orale, nel gruppo trattato con 400 microgrammi due volte al giorno, è stata molto comune (>10%); altri effetti indesiderati comuni (1-10%) correlati al trattamento sono stati faringite, cefalea e disfonia. Gli effetti indesiderati correlati al trattamento osservati negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing con Asmanex polvere per inalazione sono elencati di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e nel periodo post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base al regime di trattamento, alla gravità, alla classificazione per sistemi e organi e secondo terminologia Medra. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	QD (Singola dose giornaliera)		BID (Due dosi giornaliere)	
	200 mcg	400 mcg		200 mcg
Infezioni ed infestazioni Candidiasi	Comune	Comune	Infezioni ed infestazioni Candidiasi	Comune
Disturbi del sistema immunitario Reazioni di ipersensibilità incluse eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazione anafilattica	Non nota	Non nota	Disturbi del sistema immunitario Reazioni di ipersensibilità incluse eruzione cutanea, prurito, angioedema e reazione anafilattica	Non nota
Disturbi psichiatrici Iperattività	Non nota	Non nota	Disturbi psichiatrici	Non nota

psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività			Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Faringite Disfonia	Comune Non comune	Comune Comune	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Faringite Disfonia	Comune Non comune
Aggravamento dell'asma___includere tosse, dispnea, sibili e broncospasmo	Non nota	Non nota	Aggravamento dell'asma includere tosse, dispnea, sibili e broncospasmo	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Cefalea	Comune	Comune	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Cefalea	Comune
Patologie dell'occhio Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)	Non nota	Non nota	Patologie degli occhi Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)	Non nota

In pazienti in trattamento con corticosteroidi orali, che sono stati trattati con Asmanex 400 microgrammi due volte al giorno per 12 settimane, la candidiasi

orale è comparsa nel 20% dei casi e la disfonia nel 7%. Questi effetti sono stati considerati correlati al trattamento.

Sono stati evidenziati eventi avversi non comuni quali bocca e gola secca, dispepsia, aumento di peso e palpitazioni.

Come con altra terapia inalatoria, può verificarsi broncospasmo (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Questo deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione. La terapia con Asmanex deve essere immediatamente interrotta, si deve valutare il paziente, e se necessario si deve istituire una terapia alternativa.

Gli effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria possono verificarsi soprattutto quando sono prescritti ad alte dosi e per periodi prolungati. Questi effetti possono comprendere soppressione surrenalica, ritardo nella crescita di bambini e adolescenti, e diminuzione della densità minerale ossea.

Come con altri corticosteroidi per via inalatoria sono stati evidenziati rari casi di glaucoma, aumento della pressione intraoculare e/o cataratta.

Come con altri glucocorticoidi, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di reazioni di ipersensibilità comprendenti rash, orticaria, prurito, eritema e edema degli occhi, del viso, delle labbra e della gola.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Data la bassa biodisponibilità sistemica di questo prodotto, è improbabile che il sovradosaggio richieda un qualche intervento terapeutico oltre l'osservazione, seguita dalla somministrazione del dosaggio prescritto. L'inalazione o la somministrazione orale di dosi eccessive di corticosteroidi può portare alla soppressione della funzionalità dell'asse HPA.

Gestione

Nel caso mometasone furoato venga utilizzato a dosi superiori a quelle raccomandate, la gestione del sovradosaggio deve prevedere il controllo della funzionalità surrenalica. La terapia con mometasone furoato può proseguire ad una dose sufficiente a controllare l'asma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiasmatici, Glucocorticoidi inalatori, Codice ATC: R03B A07.

Meccanismo d'azione

Il mometasone furoato è un glucocorticoide topico con proprietà antinfiammatorie locali.

È verosimile che il meccanismo alla base degli effetti del mometasone furoato sia in gran parte legato alla sua capacità di inibire il rilascio dei mediatori della cascata infiammatoria. *In vitro*, il mometasone furoato inibisce il rilascio dei leucotrieni dai leucociti di pazienti allergici. In colture cellulari, il mometasone furoato ha dimostrato un'elevata potenza nell'inibire la sintesi e il rilascio di IL-1, IL-5, IL-6 e TNF- α ; è anche un potente inibitore della produzione di leucotrieni. Inoltre è un inibitore estremamente potente della produzione di citochine Th-2, IL-4 ed IL-5, da parte delle cellule T CD4⁺ umane.

Effetti farmacodinamici

Il mometasone furoato ha mostrato *in vitro* un'affinità di legame per il recettore umano dei glucocorticoidi approssimativamente circa 12 volte quella del desametasone, 7 volte quella del triamcinolone acetone, 5 volte quella del budesonide e 1,5 volte quella del fluticasone.

In uno studio clinico, il mometasone furoato per via inalatoria ha mostrato di ridurre la reattività delle vie aeree all'adenosina monofosfato in pazienti iperreattivi. In un altro studio, il pre-trattamento con Asmanex per cinque giorni ha attenuato significativamente le reazioni allergiche precoci e tardive conseguenti l'inalazione di allergeni; ha, inoltre, ridotto l'iperreattività allergene-indotta alla metacolina.

Il trattamento con mometasone furoato per via inalatoria ha mostrato anche di ridurre l'aumento delle cellule infiammatorie (eosinofili totali e attivati) nell'espettorato indotto, in seguito alla esposizione ad allergene e metacolina. Non è noto il significato clinico di queste evidenze.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti asmatici, con la somministrazione ripetuta di mometasone furoato per via inalatoria per 4 settimane alla dose di 200 microgrammi due volte al giorno, fino a 1.200 microgrammi una volta al giorno, non si è osservata evidente soppressione dell'asse HPA clinicamente rilevante a tutte le dosi, mentre segni di attività sistemica comparivano solo alla dose di 1.600 microgrammi al giorno.

In studi clinici a lungo termine con dosi fino a 800 microgrammi al giorno, non è stata evidenziata soppressione dell'asse HPA, valutata in base alla riduzione dei livelli di cortisolo plasmatico la mattina presto o a risposte anomale alla cosintropina.

In uno studio clinico durato 28 giorni su 60 pazienti affetti da asma, non è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa dell'AUC di cortisolo plasmatici nelle 24 ore dopo somministrazione di Asmanex alle dosi di 400

microgrammi, 800 microgrammi, 1.200 microgrammi una volta al giorno o 200 microgrammi due volte al giorno.

Il potenziale effetto sistemico di mometasone furoato due volte al giorno è stato valutato in uno studio controllato contro placebo che ha confrontato i valori di AUC di cortisolo plasmatici nelle 24 ore in 64 pazienti adulti affetti da asma trattati per 28 giorni con mometasone furoato 400 microgrammi due volte al giorno, 800 microgrammi due volte al giorno o con prednisone 10 mg una volta al giorno. Nel gruppo in trattamento con mometasone furoato 400 microgrammi due volte al giorno, i valori di AUC di cortisolo plasmatico nelle 24 ore, si sono ridotti rispetto al placebo del 10 - 25%. Il mometasone furoato 800 microgrammi due volte al giorno riduceva nelle 24 ore il valore di AUC di cortisolo plasmatico rispetto a quelli osservati nel gruppo placebo del 21-40%. La riduzione dei valori di cortisolo è stata significativamente più marcata dopo assunzione di singole dosi giornaliere di prednisone 10 mg sia nel gruppo in trattamento con placebo sia in entrambi i gruppi in trattamento con mometasone furoato.

Studi controllati in doppio-cieco contro placebo durati 12 settimane hanno mostrato che il trattamento con Asmanex nell'intervallo di dosi 200 microgrammi (una volta al giorno, la sera) - 800 microgrammi al giorno determina un miglioramento della funzionalità polmonare, misurata con il FEV1 e il picco di flusso espiratorio, un miglioramento del controllo dei sintomi asmatici, e una diminuzione della necessità di ricorrere all'uso di beta₂ agonisti per via inalatoria.

Il miglioramento della funzionalità polmonare è comparso in alcuni pazienti entro 24 ore dall'inizio del trattamento, sebbene il massimo beneficio non sia stato raggiunto prima di 1 - 2 settimane o più. Il miglioramento della funzionalità polmonare si è mantenuto per l'intera durata del trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità sistemica del mometasone furoato a seguito dell'inalazione orale in volontari sani è bassa, dovuta allo scarso assorbimento da parte dei polmoni e del tratto gastrointestinale e di un elevato metabolismo di primo passaggio.

Dopo inalazione orale di mometasone alle dosi raccomandate di 200 - 400 microgrammi al giorno, le concentrazioni plasmatiche mostrano un'ampia variabilità, e sono generalmente vicine o al di sotto dei limiti di rilevabilità dei test analitici (50 pg/ml).

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa in bolo, il volume di distribuzione ($V_{d\text{area}}$) è di 332 litri. *In vitro* il legame con le proteine del mometasone furoato è alto, 98-99% in un intervallo di concentrazioni che va da 5 a 500 ng/ml.

Biotrasformazione

La quota di dose inalata di mometasone furoato che viene deglutita e assorbita nel tratto gastrointestinale subisce un elevato metabolismo verso molti metaboliti. I metaboliti maggiori non sono rilevabili nel plasma. Nei microsomi

epatici umani, il mometasone viene metabolizzato dal citocromo P-450 3A4 (CYP3A4).

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa in bolo, il mometasone furoato ha una emivita $T_{1/2}$ di circa 4,5 ore. Una dose radiomarcata inalata per via orale viene escreta principalmente con le feci (74%) ed in minor quantità con le urine (8%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico sono state le seguenti.

Tossicologia generale

Tutti gli effetti tossicologici osservati sono tipici di questa classe di composti e sono correlati ai forti effetti farmacologici propri dei glucocorticoidi.

Teratogenicità

Come altri glucocorticoidi, il mometasone furoato è teratogeno nei roditori e nei conigli. Gli effetti osservati sono stati ernia ombelicale nei ratti, palatoschisi nel topo e agenesia della colecisti, ernia ombelicale e zampe anteriori curve nei conigli. Inoltre si sono osservati riduzione nell'incremento del peso corporeo della madre, effetti sulla crescita fetale (peso corporeo fetale più basso e/o ossificazione ritardata) in ratti, conigli e topi, e ridotta sopravvivenza della prole nel topo.

Funzione riproduttiva

Negli studi sulla funzione riproduttiva, il mometasone furoato somministrato sottocute, alla dose di 15 microgrammi/kg ha prolungato la gestazione e ha causato un travaglio prolungato e difficoltoso con una riduzione della sopravvivenza della prole e del peso corporeo o di un incremento del peso corporeo. Non c'è stato alcun effetto sulla fertilità.

Allattamento

Il mometasone furoato è escreto in basse dosi nel latte di ratti che allattano.

Carcinogenicità

Durante studi di carcinogenicità a lungo termine in topi e ratti, il mometasone furoato per via inalatoria non ha mostrato alcun aumento statisticamente significativo nell'incidenza di tumori.

Genotossicità

Il mometasone furoato non ha mostrato alcuna attività genotossica in una serie standard di test *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro (che contiene tracce di proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

In confezionamento integro: 2 anni.

Dopo prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non refrigerare o congelare.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Inalatore per polvere, multidose.

Un contatore indica sul dispositivo il numero delle dosi rimanenti.

L'inalatore da 400 microgrammi polvere è di colore bianco con base amaranto, ed è un dispositivo multi-componente costituito da polipropilene copolimero, polibutilene tereftalato, poliestere, acrilonitrile-butadiene-stirene, gomma bromo-butilica e acciaio inossidabile. Contiene una cartuccia con gel di silice come disidratante nel cappuccio bianco di polipropilene. L'inalatore è contenuto in un sacchetto di alluminio laminato.

Formato delle confezioni:

Confezione da 1 inalatore racchiuso in un sacchetto contenente 14 dosi erogabili

Confezione da 1 inalatore racchiuso in un sacchetto contenente 30 dosi erogabili

Confezione da 1 inalatore racchiuso in un sacchetto contenente 60 dosi erogabili

Confezione da 3 inalatori confezionati singolarmente e racchiusi in un sacchetto; ogni inalatore contiene 60 dosi erogabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Asmanex 400 - 14 erogazioni	A.I.C. n. 036685030
Asmanex 400 - 30 erogazioni	A.I.C. n. 036685042
Asmanex 400 - 60 erogazioni	A.I.C. n. 036685055

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Novembre 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO