

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ASMANEX® Twisthaler® 200 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
 ASMANEX® Twisthaler® 400 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ASMANEX Twisthaler 200 Mikrogramm: Jede abgegebene Dosis enthält 200 Mikrogramm Mometasonfuroat.

ASMANEX Twisthaler 400 Mikrogramm: Jede abgegebene Dosis enthält 400 Mikrogramm Mometasonfuroat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Die maximal empfohlene Tagesdosis enthält 4,64 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.
 Weiße bis cremefarbige Pulveragglomerate.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ASMANEX Twisthaler wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ASMANEX Twisthaler sollte nur durch orale Inhalation verabreicht werden. Den Patienten sollte angeraten werden, nach jeder Dosis ihren Mund mit Wasser auszuspülen und dies anschließend auszuspucken, ohne etwas zu schlucken.

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen hängen von der Schwere des Asthma bronchiale ab (siehe unter „Kriterien“).

Patienten mit anhaltendem milden bis mittelschwerem Asthma bronchiale: Die empfohlene Initialdosis für die meisten dieser Patienten ist 400 Mikrogramm einmal täglich. Daten deuten darauf hin, dass eine bessere Asthmakontrolle bei einer einmal täglichen Gabe am Abend erreicht wird. Bei einigen Patienten wird mit einer Dosierung von 400 Mikrogramm täglich, die in zwei geteilten Dosen gegeben wird (200 Mikrogramm zweimal täglich), eine bessere Kontrolle erzielt.

Die Dosierung von ASMANEX Twisthaler ist auf den Patienten individuell abzustimmen und auf die niedrigste Dosis zu titrieren, bei der eine effektive Kontrolle des Asthma bronchiale aufrechterhalten wird. Bei einigen Patienten kann eine reduzierte Dosis von 200 Mikrogramm einmal täglich, am Abend gegeben, eine wirksame Erhaltungsdosis darstellen.

Patienten mit schwerem Asthma bronchiale: Die empfohlene Initialdosis beträgt 400 Mikrogramm zweimal täglich; diese Dosis ist die empfohlene Höchstdosis. Wenn die Symptome unter Kontrolle sind, ist

ASMANEX Twisthaler auf die niedrigste Wirkdosis zu titrieren.

ASMANEX wird bei Patienten, die unter schwerem Asthma bronchiale leiden und vorher orale Kortikosteroide erhalten haben, initial begleitend zur üblichen Erhaltungsdosis des systemischen Kortikosteroids des Patienten angewendet. Nach ca. einer Woche kann mit der schrittweisen Entwöhnung des systemischen Kortikosteroids begonnen werden, indem die Tagesdosis oder die alle zwei Tage angewendete Dosis reduziert wird. Die nächste Reduktion erfolgt entsprechend dem Ansprechen des Patienten im Abstand von ein bis zwei Wochen. In der Regel darf die Tagesdosis von Prednison bzw. seinem Äquivalent um nicht mehr als 2,5 mg schrittweise gesenkt werden. Es wird dringend zu einer langsamen Entwöhnung geraten. Während der Entwöhnungsphase von oralen Kortikosteroiden müssen die Patienten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Anzeichen eines instabilen Asthma bronchiale, einschließlich objektiver Parameter der Atemwegsfunktion, und hinsichtlich einer Nebennierenrindensuffizienz (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Der Patient sollte darüber unterrichtet werden, dass ASMANEX Twisthaler nicht zur Anwendung „nach Bedarf“ als eine Entlastungsmedikation zur Behandlung akuter Symptome bestimmt ist und dass dieses Arzneimittel regelmäßig angewendet werden muss, um den therapeutischen Nutzen aufrechtzuerhalten, auch wenn er oder sie symptomfrei ist.

Spezielle Patientengruppen

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ASMANEX Twisthaler bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten über 65 Jahre

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Dieses Präparat darf nur zur Inhalation verwendet werden.

Der Patient ist in die korrekte Anwendung des Inhalators einzuweisen (siehe unten). Patienten sollten während der Inhalation des Arzneimittels in aufrechter Position sein. Vor dem Abnehmen der Schutzkappe ist sicherzustellen, dass die Dosisanzeige und der Pfeil auf der Schutzkappe aufeinander ausgerichtet sind. Der Inhalator kann durch Entfernung der weißen Schutzkappe geöffnet werden, während der Inhalator aufrecht gehalten wird (das pinkfarbene bzw. rotbraune Teil muss sich unten befinden), das Unterteil gehalten und die Schutzkappe gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird. Die Dosisanzeige (Fenster) zählt jeweils um eins rückwärts. Der Patient ist anzuweisen, den Inhalator in den Mund zu nehmen, die Lippen um das Mundstück zu schließen und schnell und tief einzuatmen. Daraufhin wird der Inhalator aus dem Mund genommen und der Atem wird für ca. 10 Sekunden oder so lange wie angenehm angehalten. Der Patient darf nicht durch den Inhalator ausatmen. Um den Inhalator zu schließen, während er aufrecht gehalten wird, ist die Schutzkappe nach jeder Inhalation unver-

züglich wieder aufzusetzen. Die nächste Dosis wird geladen, indem die Schutzkappe im Uhrzeigersinn gedreht und dabei vorsichtig heruntergedrückt wird, bis ein Klicken hörbar und die Schutzkappe vollständig geschlossen ist. Der Pfeil auf der Schutzkappe ist genau auf das Dosisanzeigefenster ausgerichtet. Den Patienten ist anzuraten, nach jeder Inhalation ihren Mund mit Wasser auszuspülen und dies anschließend auszuspucken, ohne etwas zu schlucken. Dies hilft, das Risiko einer Candidose zu verringern.

Die Digitalanzeige wird anzeigen, wann die letzte Dosis abgegeben wurde; nach Dosis 01 wird auf der Dosisanzeige 00 angezeigt und die Schutzkappe wird geschlossen. Dann muss das Gerät entsorgt werden. Der Inhalator ist stets an einem sauberen, trockenen Ort aufzubewahren. Das Äußere des Mundstücks kann mit einem trockenen Tuch oder Lappen gereinigt werden; den Inhalator nicht waschen, nicht mit Wasser in Berührung bringen.

Detaillierte Anweisungen siehe Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einschließlich Milchproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Candidose (Soor) des Mund- und Rachenraums

Im Rahmen der klinischen Prüfungen mit ASMANEX Twisthaler trat bei einigen Patienten eine Candidose (Soor) des Mundraums auf, die mit der Anwendung dieser Arzneimittelklasse assoziiert ist. Diese Infektion kann eine entsprechende Antimykotika-Therapie und bei manchen Patienten das Absetzen von ASMANEX Twisthaler erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten ist anzuraten, nach jeder Dosis von ASMANEX Twisthaler ihren Mund mit Wasser auszuspülen und dies anschließend auszuspucken, ohne etwas zu schlucken.

Systemische Wirkungen von Kortikosteroiden

Es können systemische Wirkungen von inhalativen Kortikosteroiden auftreten, insbesondere bei Verordnung höherer Dosen über längere Zeiträume. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Wirkungen ist jedoch weitaus geringer als bei oralen Kortikosteroiden und kann bei einzelnen Patienten und bei verschiedenen Kortikosteroid-Zubereitungen unterschiedlich sein. An möglichen systemischen Wirkungen können Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakte, Glaukome und seltener bestimmte psychologische oder Verhaltensauswirkungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühl, Depression oder aggressives Verhalten (besonders bei Kindern), auftreten. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis titriert wird, bei der eine

wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten wird.

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasaler, inhalativer und intraokularer) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen der Sehstörung in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Umstellung von systemischen Kortikosteroiden

Besondere Vorsicht ist bei Patienten erforderlich, die von systemischen Kortikosteroiden auf ASMANEX Twisthaler umgestellt werden, da bei Asthmapatienten Todesfälle infolge einer Nebennierenrindeninsuffizienz während und nach der Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf inhalative Kortikosteroide mit einer geringeren systemischen Verfügbarkeit aufgetreten sind. Nach der Entwöhnung von systemischen Kortikosteroiden dauert es einige Monate, bis die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achsenfunktion wiederhergestellt ist.

Während der Dosisreduktion kann es bei einigen Patienten trotz Aufrechterhaltung oder sogar Besserung der Lungenfunktion zu Entwöhnungssymptomen von der systemischen Kortikosteroid-Therapie, wie Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, Müdigkeit und depressiver Verstimmung, kommen. Solche Patienten sollten ermutigt werden, die Therapie mit ASMANEX Twisthaler beizubehalten und die Entwöhnung von den systemischen Kortikosteroiden fortzusetzen, sofern keine objektiven Anzeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegen. Bei Anhaltspunkten für eine Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Dosis der systemischen Kortikosteroide vorübergehend zu erhöhen und die Entwöhnung ist daraufhin langsamer fortzusetzen.

In Stressphasen, wie Trauma, Operation oder Infektion, oder einem schweren Asthmaanfall benötigen Patienten, die von systemischen Kortikosteroiden umgestellt werden, eine zusätzliche Therapie mit einem kurzen Zyklus systemischer Kortikosteroide, die mit dem Abklingen der Symptome allmählich wieder reduziert wird.

Diese Patienten sollten einen Vorrat an oralen Kortikosteroiden und einen Ausweis bei sich tragen, der auf ihre Notwendigkeit und die empfohlene Dosierung von systemischen Kortikosteroiden in Stressphasen hinweist. Die Nebennierenrindenfunktion, insbesondere die frühmorgendlichen Plasmakortisolwerte, sollten in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Bei der Umstellung von Patienten von einer systemischen Kortikosteroid-Therapie auf ASMANEX Twisthaler Pulver zur Inhalation kann es zum Wiederauftreten von vorbestehenden allergischen Erkrankungen kom-

men, die durch die systemische Kortikosteroid-Therapie unterdrückt wurden. In diesem Fall sollte eine symptomatische Therapie erfolgen.

Auswirkungen auf die HPA-Achsenfunktion
Die Anwendung von ASMANEX Twisthaler ermöglicht in vielen Fällen eine Kontrolle der Asthmasymptome bei einer geringeren Suppression der HPA-Achsenfunktion als mit Prednison in therapeutisch äquivalenten oralen Dosen. Obwohl Mometasonfuroat in der empfohlenen Dosierung eine niedrige systemische Bioverfügbarkeit aufweist, wird es in den Kreislauf resorbiert und kann in höheren Dosierungen systemisch wirksam sein. Um das Auftreten einer möglichen Suppression der HPA-Achse begrenzt zu halten, dürfen die für ASMANEX Twisthaler empfohlenen Dosierungen nicht überschritten werden und müssen bei jedem einzelnen Patienten auf die niedrigste Wirkdosis titriert werden.

Akute Asthmaepisoden

Wie bei der Anwendung anderer inhalativer Antiasthmatica kann ein Bronchospasmus auftreten, wobei das Giemen unmittelbar nach der Dosisgabe zunimmt. Bei Auftreten eines Bronchospasmus nach der Anwendung des ASMANEX Twisthaler sollte unverzüglich eine Therapie mit einem schnellwirkenden inhalativen Bronchospasmolytikum erfolgen; der Patient ist also anzuweisen, stets ein geeignetes inhalatives Bronchospasmolytikum bereitzuhalten, das ein Beta 2-Sympatomimetikum enthält. In solchen Fällen wird die Therapie mit ASMANEX Twisthaler sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung eingeleitet.

ASMANEX Twisthaler gilt nicht als Bronchospasmolytikum und ist nicht zur raschen Linderung eines Bronchospasmus oder Asthmaanfalls angezeigt; die Patienten sind anzuweisen, für den Bedarfsfall stets einen Inhalator mit einem geeigneten kurzwirksamen Bronchospasmolytikum, das ein Beta 2-Sympatomimetikum enthält, bereitzuhalten. Patienten müssen auch über die Notwendigkeit informiert werden, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, falls sich ihr Asthma plötzlich verschlimmert.

Asthma Verschlimmerung

Die Patienten sind anzuweisen, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn Asthmaepisoden während der Behandlung mit diesem Präparat nicht auf Bronchospasmolytika ansprechen oder wenn der expiratorische Spitzenfluss sinkt. Dies kann ein Zeichen für eine Verschlechterung des Asthma bronchiale sein. Während solcher Episoden können systemische Kortikosteroide erforderlich sein. Bei diesen Patienten kann eine Dosistitration auf die maximal empfohlene Erhaltungsdosis des inhalierten Mometasonfuroats in Erwägung gezogen werden.

Immunsuppression

Bei einer Anwendung von ASMANEX Twisthaler bei Patienten mit einer unbehandelten aktiven oder einer ruhenden tuberkulösen Infektion des Respirationstraktes, bei unbehandelten Pilz-, Bakterien-, systemischen Virusinfektionen oder einem Herpes simplex des Auges ist Vorsicht geboten, wenn überhaupt eine Anwendung erfolgt.

Patienten, die Kortikosteroide oder sonstige Immunsuppressiva erhalten, sind vor dem Risiko einer Exposition gegenüber bestimmten Infektionen (z. B. Varicella, Masern) zu warnen und anzuweisen, im Falle einer Exposition den Arzt zu konsultieren. Bei Kindern ist dies besonders wichtig.

Auswirkungen auf das Wachstum

Bei Kindern und Jugendlichen kann es infolge einer unzureichenden Kontrolle von chronischen Krankheiten, wie des Asthma bronchiale, oder infolge der Therapie mit Kortikosteroiden zu einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit kommen. Die Ärzte werden angewiesen, das Wachstum bei Jugendlichen, die Kortikosteroide, auf welchem Applikationsweg auch immer, erhalten, engmaschig zu überwachen und den Nutzen der Kortikosteroid-Therapie und der Asthmakontrolle gegen die Möglichkeit einer Wachstumssuppression abzuwägen, wenn bei einem Jugendlichen eine Wachstumsverzögerung vorzuliegen scheint.

Bei einer Wachstumsverzögerung ist zu überprüfen, ob die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide gesenkt werden kann; wenn möglich, auf die niedrigste Dosis, mit der eine wirksame Symptomkontrolle erzielt wird. Darüber hinaus ist eine Überweisung des Patienten an einen pädiatrischen Lungenfacharzt in Erwägung zu ziehen.

Nebennierenrinden-Suppression

Bei Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden besteht die Möglichkeit einer klinisch relevanten Nebennierenrinden-Suppression, insbesondere nach der Therapie über längere Zeiträume mit höheren als den empfohlenen Dosen. Das sollte in Stressphasen oder bei einem elektiven chirurgischen Eingriff in Erwägung gezogen werden, wo zusätzliche systemische Kortikosteroide erforderlich sein können. Im Rahmen der mit dem Präparat durchgeführten klinischen Studien gab es jedoch keine Anhaltspunkte für eine HPA-Achsen-suppression nach einer längeren Therapie mit ASMANEX Twisthaler in Dosen von ≤ 800 Mikrogramm pro Tag.

Überlegungen zur Dosierung

Ein mangelhaftes Ansprechen oder schwere Exazerbationen des Asthma bronchiale sind durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis des inhalativen ASMANEX und, falls erforderlich, durch Anwendung eines systemischen Kortikosteroids und/oder eines Antibiotikums bei Verdacht auf eine Infektion und durch eine Therapie mit Beta-Sympathomimetika zu behandeln.

Der Patient ist vor einem plötzlichen Absetzen der Therapie mit ASMANEX Twisthaler zu warnen.

Es ist nicht belegt, dass die Anwendung dieses Präparats in höheren als den empfohlenen Dosen dessen Wirksamkeit erhöht.

Patienten mit Lactose-Intoleranz

Die maximal empfohlene Tagesdosis enthält 4,64 mg Lactose. Diese Menge verursacht normalerweise keine Probleme bei Personen mit einer Lactose-Intoleranz.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der sehr geringen Plasmakonzentration, die nach inhalativer Applikation erreicht wird, sind klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich. Jedoch besteht möglicherweise ein Risiko erhöhter systemischer Exposition gegenüber Mometasonfuroat, wenn potente CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Cobicistat) gleichzeitig angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von zu inhalierendem Mometasonfuroat mit dem stark wirkenden CYP3A4-Enzyminhibitor Ketoconazol führt zu einer geringfügigen, aber marginal signifikanten ($p = 0,09$) Abnahme der Serum-Kortisol-AUC₍₀₋₂₄₎ und führte zu einem etwa 2fachen Anstieg der Mometasonfuroat-Plasmakonzentration.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur begrenzte Daten vor über die Anwendung von Mometasonfuroat bei schwangeren Frauen. Studien an Tieren mit Mometasonfuroat zeigten, wie mit anderen Kortikosteroiden auch, Reproduktionstoxizität (siehe Kapitel 5.3).

Wie andere inhalative Kortikosteroid-Präparate darf Mometasonfuroat nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen der Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für die Mutter, den Fetus oder den Säugling. Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden, sind sorgfältig hinsichtlich einer Nebennierenrindeninsuffizienz zu überwachen.

Stillzeit
Es ist unbekannt, ob Mometasonfuroat/Metaboliten in die Milch beim Menschen ausgeschieden werden. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von Tieren haben gezeigt, dass Mometasonfuroat in die Milch übergeht (siehe Kapitel 5.3). Eine Entscheidung darüber, ob abzustillen ist oder die Therapie mit Mometasonfuroat unterbrochen werden soll/unterbleiben soll, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind bzw. des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Fertilität
In Reproduktionsstudien an Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Kapitel 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ASMANEX Twisthaler Pulver zur Inhalation hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In den plazebokontrollierten klinischen Studien war in der Behandlungsgruppe mit 400 Mikrogramm zweimal täglich orale Candidose sehr häufig (> 10 %). Andere häufige (1 – 10 %) therapiebedingte Nebenwirkungen waren Pharyngitis, Kopfschmerzen und Dysphonie. Therapiebedingte Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung mit ASMANEX Twisthaler Pulver zur Inhalation sind nachfolgend aufgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung sind in der folgenden Tabelle geordnet nach Dosierungsschema, Schweregrad, Systemorganklassen und Terminologie gelistet. Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000), sehr selten

(< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei auf orale Kortikosteroide angewiesenen Patienten, die mit ASMANEX Twisthaler 400 Mikrogramm zweimal täglich über 12 Wochen behandelt wurden, trat eine orale Candidose bei 20 %, eine Dysphonie bei 7 % auf. Diese Wirkungen wurden als behandlungsbedingt angesehen.

Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen waren trockener Mund und Rachen, Dyspepsie, Gewichtszunahme und Palpationen.

Wie bei anderer Inhalationstherapie kann Brochospasmus auftreten (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Dieser sollte umgehend mit einem schnellwirksamen bronchienerweiternden Inhalator behandelt werden. ASMANEX sollte sofort abgesetzt werden und nach Beurteilung des Patienten gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Mit inhalativen Kortikosteroiden können systemische Wirkungen auftreten, insbesondere bei Verordnung höherer Dosen über längere Zeiträume. An systemischen Wirkungen können Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen und Abnahme der Knochenmineraldichte auftreten.

Wie bei anderen inhalativen Kortikosteroiden wurde in seltenen Fällen über Glaukom, erhöhten Augeninnendruck und/oder Katarakte berichtet.

System-Organklasse	Einmal tägliche Dosierung		Zweimal tägliche Dosierung	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>				
Candidose	häufig	häufig	häufig	sehr häufig
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Angioödem und anaphylaktischer Reaktion	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>				
Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder aggressives Verhalten	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>				
Pharyngitis	häufig	häufig	häufig	häufig
Dysphonie	gelegentlich	häufig	häufig	häufig
Asthma-Verschlechterung einschließlich Husten, Atemnot, Keuchen und Bronchospasmus	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>				
Kopfschmerzen	häufig	häufig	häufig	häufig
<u>Augenerkrankungen</u>				
Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

Wie bei anderen Kortikosteroiden sollte an die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Hautjucken sowie Erythem und Ödem von Augen, Gesicht, Lippen und Rachen gedacht werden.

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der niedrigen systemischen Bioverfügbarkeit dieses Präparats ist es unwahrscheinlich, dass eine Überdosierung eine andere Therapie erforderlich macht als eine Beobachtung und die nachfolgende Einleitung der verordneten ordnungsgemäßen Dosis. Die Inhalation oder orale Gabe übermäßig hoher Dosen von Kortikosteroiden kann zu einer Suppression der HPA-Achsenfunktion führen.

Kontrolle

Die inhalative Behandlung mit Mometasonfuroat in höheren Dosen als den empfohlenen sollte die Überwachung der Nebennierenfunktion einschließen. Die Behandlung mit Mometasonfuroat mit einer Dosis, bei der eine ausreichende Asthmakontrolle erzielt wird, kann fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Antiasthmatica, inhalative Kortikosteroide, ATC-Code: R03B A07.

Wirkmechanismus

Mometasonfuroat ist ein Kortikosteroid zur topischen Applikation mit lokal entzündungshemmenden Eigenschaften.

Es ist wahrscheinlich, dass der Wirkmechanismus von Mometasonfuroat größtenteils auf der Fähigkeit beruht, die Freisetzung von Mediatoren der Entzündungskaskade zu hemmen. Mometasonfuroat führt *in vitro* zu einer Hemmung der Freisetzung von Leukotrienen aus Leukozyten von Allergikern. In der Zellkultur zeigte Mometasonfuroat eine hohe Wirksamkeit hinsichtlich der Hemmung der Synthese und der Freisetzung von IL-1, IL-5, IL-6 und TNF-alpha, es ist auch ein wirksamer Inhibitor der Produktion von LT und zusätzlich ist es ein extrem wirksamer Inhibitor der Produktion von Th₂-Zytokinen und der Produktion von IL-4 und IL-5 durch die humanen CD4⁺-T-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es hat sich gezeigt, dass Mometasonfuroat *in vitro* eine Bindungsaffinität für den huma-

nen Kortikosteroid-Rezeptor aufweist, die ungefähr das 12-Fache der von Dexamethason, das 7-Fache der von Triamcinolonacetonid, das 5-Fache der von Budesonid und das 1,5-Fache der von Fluticason beträgt.

In einer klinischen Studie zeigte sich, dass inhalatives Mometasonfuroat bei hyperreaktiven Patienten die Reagibilität der Atemwege auf Adenosinmonophosphat reduziert. In einer anderen Studie führte eine Vorbehandlung mit ASMANEX Twisthaler über fünf Tage zu einer signifikanten Abnahme sowohl der Sofortreaktionen als auch der Spätreaktionen nach einer Allergenbelastung und reduzierte auch die Allergen-induzierte Hyperreagibilität auf Methacholin.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Behandlung mit Mometasonfuroat die Zunahme von Entzündungszellen (Gesamtzahl und aktivierte Eosinophilen) im induzierten Sputum nach einer Allergen- und einer Methacholin-Exposition abschwächte. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Asthma-Patienten ergaben sich bei wiederholter Anwendung von inhaliertem Mometasonfuroat über 4 Wochen in Dosierungen von 200 Mikrogramm zweimal täglich bis 1.200 Mikrogramm einmal täglich bei keiner Dosierung Anhaltspunkte für eine klinisch relevante HPA-Achsensuppression, und nur bei einer Dosis von 1.600 Mikrogramm/Tag war die Anwendung mit einer nachweisbaren systemischen Aktivität assoziiert.

In klinischen Langzeitstudien mit Dosierungen von bis zu 800 Mikrogramm/Tag ergaben sich keine Hinweise auf eine HPA-Achsensuppression, gemessen anhand von Reduktionen der morgendlichen Plasmakortisolwerte oder einer veränderten Reaktion auf Cosyntropin.

In einer 28-tägigen klinischen Studie an 60 Asthma-Patienten führte die Gabe von ASMANEX Twisthaler in Dosen zu 400 Mikrogramm, 800 Mikrogramm oder 1.200 Mikrogramm einmal täglich oder 200 Mikrogramm zweimal täglich zu keiner statistisch signifikanten Abnahme der 24-Stunden-Plasmakortisol-AUC.

Die mögliche systemische Wirkung einer zweimal täglichen Dosierung von Mometasonfuroat wurde in einer verum- und plazebokontrollierten Studie ausgewertet, welche die 24-Stunden-Plasmakortisol-AUC von 64 erwachsenen Asthma-Patienten verglich, die über 28 Tage mit Mometasonfuroat 400 Mikrogramm zweimal täglich, 800 Mikrogramm zweimal täglich oder Prednisolon 10 mg einmal täglich behandelt wurden. Mometasonfuroat 400 Mikrogramm zweimal täglich reduzierte die Plasma-Kortisol-AUC₍₀₋₂₄₎ gegenüber den Plazebowerten um 10–25%. Mometasonfuroat 800 Mikrogramm zweimal täglich reduzierte die Plasma-Kortisol-AUC₍₀₋₂₄₎ gegenüber den Plazebowerten um 21–40%. Die Kortisol-Reduktion war nach Prednisolon 10 mg einmal täglich signifikant stärker als bei Plazebo oder irgendeiner Mometason-Behandlungsgruppe.

Im Rahmen von plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit einer Dauer von 12 Wochen zeigte sich, dass die Behandlung mit

ASMANEX in Dosierungen von 200 Mikrogramm (einmal täglich am Abend) bis 800 Mikrogramm/Tag zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, wie dies anhand der FEV₁-Werte und anhand des expiratorischen Spitzenflusses dokumentiert wurde, zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle und zu einer Reduktion des Bedarfs an inhalierten Beta₂-Sympathomimetika führte. Eine verbesserte Lungenfunktion wurde bei einigen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn festgestellt, obwohl der maximale Nutzen erst nach 1 bis 2 Wochen oder später erzielt wurde. Die verbesserte Lungenfunktion konnte für die Dauer der Therapie aufrechterhalten werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Bioverfügbarkeit von Mometasonfuroat bei gesunden Probanden nach oraler Inhalation ist aufgrund geringer Resorption durch Lungen und Darm und extensivem präsystemischen Metabolismus niedrig. Plasmakonzentrationen von Mometason nach Inhalation der empfohlenen Dosen von 200 Mikrogramm bis 400 Mikrogramm pro Tag lagen im Allgemeinen nahe oder unter der Nachweisgrenze der analytischen Gehaltsbestimmung (50 pg/ml) und waren hochvariabel.

Verteilung

Nach intravenöser Bolusapplikation betrug V_d (das Verteilungsvolumen) 332 Liter. Die *In-vitro*-Proteinbindung von Mometasonfuroat ist hoch, 98–99% in einem Konzentrationsbereich von 5 bis 500 ng/ml.

Biotransformation

Der Anteil einer inhalierten Mometasonfuroatdosis, der geschluckt und im Magen-Darmtrakt resorbiert wird, unterliegt einem extensiven Metabolismus in mannigfache Metaboliten. Es konnten keine Haupt-Metaboliten im Plasma entdeckt werden. In humanen Lebermikrosomen wird Mometason durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert.

Elimination

Nach einer intravenösen Bolusapplikation betrug die terminale Elimination t_{1/2} ungefähr 4,5 Stunden. Eine radioaktiv-markierte, oral inhalede Dosis wird hauptsächlich im Faeces (74%) und in einem geringeren Maß im Urin (8%) ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, sondern in Studien an Tieren mit Dosen, die den klinischen Dosen ähnlich waren. Diese Nebenwirkungen sind möglicherweise klinisch bedeutsam.

Allgemeine Toxikologie

Alle beobachteten toxikologischen Wirkungen sind typisch für diese Substanzklasse und stehen in Zusammenhang mit den starken pharmakologischen Wirkungen der Kortikosteroide.

Teratogenität

Wie andere Kortikosteroide weist Mometasonfuroat bei Nagetieren und Kaninchen ein teratogenes Potenzial auf. Es wurden folgende Wirkungen beschrieben: Nabelschnur-

bruch bei Ratten, Gaumenspalte bei Mäusen und Agenesie der Gallenblase, Nabelschnurbruch und gekrümmte Vorderpfoten bei Kaninchen. Es wurden auch eine Verminderung der Gewichtszunahme der Muttertiere, Wirkungen auf das fetale Wachstum (niedrigeres fetales Körpergewicht und/oder verzögerte Ossifikation) bei Ratten, Kaninchen und Mäusen und eine niedrigere Überlebensrate der Nachkommen bei Mäusen festgestellt.

Reproduktion

In Reproduktionsstudien mit 15 Mikrogramm/Kilogramm subkutan verabreichtem Mometasonfuroat kam es zu einer Verlängerung der Gestation sowie zu verlängerten und erschwerten Wehen bei einer gleichzeitigen Verringerung der überlebenden Nachkommen sowie des Körpergewichts oder der Gewichtszunahme. Es gab keine Auswirkung auf die Fertilität.

Laktation

Mometasonfuroat wird in niedrigen Dosen in die Milch säugender Ratten ausgeschieden.

Kanzerogenität

In Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigte inhaliertes Mometasonfuroat keinen statistisch signifikanten Anstieg der Tumorfrequenz.

Genotoxizität

Mometasonfuroat zeigte keine genotoxische Aktivität in einer Standardreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose wasserfrei (enthält Milchproteine)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrfachdosen-Pulverinhalator.
Ein Zählwerk am Gerät zeigt die Anzahl der verbleibenden Dosen an.

Der Pulverinhalator ist weiß gefärbt mit einem pinkfarbenen Unterteil (ASMANEX Twisthaler 200 Mikrogramm) bzw. rotbraunen Unterteil (ASMANEX Twisthaler 400 Mikrogramm) und ist ein Mehrkomponenten-Gerät aus Polypropylen Copolymer, Polybutylenterephthalat, Polyester, Acrylnitril-Butadien-Styrol, Bromobutylgummi und rostfreiem Stahl. Der Inhalator enthält in der weißen Polypropylen-Schutzkappe eine Patrone mit Silikageltrockenmittel.

Der Inhalator ist in einem Aluminiumfolie-Laminat-Beutel versiegelt.

Packungsgrößen

Für ASMANEX Twisthaler 200 Mikrogramm:

Packung mit 1 im Folienbeutel verpackten Inhalator mit 30 Dosen

Packung mit 1 im Folienbeutel verpackten Inhalator mit 60 Dosen

Packung mit 3 jeweils einzeln im Folienbeutel verpackten Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen

Für ASMANEX Twisthaler 400 Mikrogramm:

Packung mit 1 im Folienbeutel verpackten Inhalator mit 14 Dosen

Packung mit 1 im Folienbeutel verpackten Inhalator mit 30 Dosen

Packung mit 1 im Folienbeutel verpackten Inhalator mit 60 Dosen

Packung mit 3 jeweils einzeln im Folienbeutel verpackten Inhalatoren mit jeweils 60 Dosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH

Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726

Fax: 0800 3384 726-0

E-Mail: infocenter.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

51617.00.00

51617.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

3. Mai 2002/20. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

FACH-2000024-0000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt