

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Asmanex Twisthaler 400 microgramos polvo para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada contiene 400 microgramos de furoato de mometasona.

Excipiente(s) con efecto conocido

La dosis diaria máxima recomendada contiene 4,64 mg de lactosa por día.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Aglomerados de polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asmanex Twisthaler está indicado en adultos y adolescentes de 12 años de edad o superior como tratamiento habitual para controlar el asma persistente.

4.2. Posología y forma de administración

Asmanex Twisthaler se debe administrar solamente por inhalación oral. Después de cada dosis, se debe aconsejar a los pacientes enjuagar la boca con agua y escupir el contenido sin tragar.

Posología

Las dosis recomendadas se basan en la gravedad del asma (ver criterios más adelante).

Pacientes con asma persistente leve a moderada: La dosis inicial recomendada para la mayoría de los pacientes, es de 400 microgramos una vez al día. Los datos sugieren que se alcanza un mejor control del asma si se administra la dosis una vez al día por la noche. Algunos pacientes pueden alcanzar un control más adecuado con 400 microgramos al día administrados en dos dosis (200 microgramos dos veces al día). (También está disponible una formulación de Asmanex Twisthaler 200 microgramos polvo para inhalación).

La dosis de Asmanex Twisthaler debe individualizarse y ajustarse a la más baja que mantenga un control eficaz del proceso asmático. En algunos pacientes la reducción de dosis a 200 microgramos una vez al día, por la noche, puede ser una dosis eficaz de mantenimiento.

Pacientes con asma grave: La dosis inicial recomendada es de 400 microgramos dos veces al día, que es la dosis máxima recomendada. Una vez que se han controlado los síntomas, se debe ajustar Asmanex Twisthaler a la dosis eficaz más baja.

En pacientes con asma grave y que previamente habían recibido corticosteroides orales, se iniciará el tratamiento con Asmanex Twisthaler conjuntamente con la dosis de mantenimiento habitual del corticosteroide sistémico. Transcurrida aproximadamente una semana, puede iniciarse la reducción gradual de la dosis del corticosteroide sistémico, ya sea ésta diaria o en días alternos. La siguiente reducción se

efectúa tras un intervalo de una a dos semanas, dependiendo de la respuesta del paciente. Por lo general, estas reducciones no deben superar los 2,5 mg de prednisona, o su equivalente, al día.

Es muy recomendable un ritmo lento de retirada del corticosteroide sistémico. Durante la retirada de los corticosteroides orales deben controlarse estrechamente los signos de asma inestable, lo que comprende la determinación objetiva de la función de la vía aérea, y de insuficiencia suprarrenal (ver sección 4.4.).

Se debe explicar al paciente que Asmanex Twisthaler no debe utilizarse “a demanda” como un medicamento de alivio para tratar los síntomas agudos y que este producto debe utilizarse regularmente para mantener el beneficio terapéutico, incluso si se encuentra asintomático.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Asmanex Twisthaler en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada mayores de 65 años de edad

No se precisa ajuste de dosis.

Forma de administración

Este producto debe administrarse solamente por inhalación.

Es preciso explicar al paciente acerca del empleo correcto del inhalador (ver más adelante).

Los pacientes deben estar de pie cuando inhalen el producto.

Antes de retirar el capuchón, comprobar que el contador y la flecha del capuchón están alineados. El inhalador se abre retirando el capuchón blanco, para lo que, con el envase en posición vertical y cabeza arriba (la base de color granate, abajo), se tomará este por la base, y se girará el capuchón en sentido contrario a las agujas del reloj. La cifra del contador se reducirá en una unidad. Explique al paciente que coloque el inhalador en la boca, cerrando los labios en torno al aplicador bucal e inspirar rápida y profundamente. A continuación, se retirará el inhalador de la boca y se mantendrá la respiración durante unos 10 segundos o el tiempo durante el que el paciente se encuentre cómodo. El paciente no debe espirar a través del inhalador. Para cerrar el envase, mientras se mantiene la unidad en posición vertical y cabeza arriba, se colocará el capuchón en su posición original inmediatamente después de cada inhalación, girándolo en el sentido de las agujas del reloj mientras se aprieta ligeramente hacia abajo hasta que se oye un “click” que indica que el capuchón se ha cerrado adecuadamente. De esta manera, la siguiente dosis queda cargada, y la flecha del capuchón se encontrará completamente alineada con la ventana del contador. Después de la inhalación, se aconsejará a los pacientes enjuagar la boca con agua y escupir el contenido sin tragar. Esto ayuda a disminuir el riesgo de candidiasis.

La ventana señalará cuando se ha administrado la última dosis del dispositivo; tras la dosis 01, aparecerá en el contador la cifra 00 y el capuchón quedará bloqueado, momento en el que debe desecharse la unidad. El inhalador debe mantenerse limpio y seco en todo momento. La parte externa del aplicador bucal puede limpiarse con un paño o pañuelo de papel seco. Nunca lavar el inhalador, y evitar el contacto con el agua.

Ver instrucciones detalladas en el Prospecto.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Candidiasis orofaríngea

Durante los ensayos clínicos con Asmanex Twisthaler, en algunos pacientes se produjo una candidiasis oral, que se asocia al empleo de este tipo de medicamentos. Esta infección puede precisar tratamiento con un antifúngico adecuado y, en algunos pacientes, puede ser necesario suspender el tratamiento con Asmanex Twisthaler (ver sección 4.8). Después de tratar al paciente con Asmanex Twisthaler, aconseje a los pacientes enjuagar la boca con agua y escupir el contenido sin tragar.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los corticosteroides inhalados pueden provocar efectos sistémicos, en especial a dosis altas prescritas durante periodos prolongados. No obstante, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que cuando se utilizan los corticosteroides orales y pueden variar dependiendo de cada paciente y entre diferentes preparaciones de corticosteroides. Los posibles efectos sistémicos pueden incluir síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y, más raramente, una variedad de efectos psicológicos o de comportamiento tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto, es importante que la dosis del corticosteroide inhalado se ajuste a la dosis más baja capaz de mantener un control eficaz del proceso asmático.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides (incluyendo vía intranasal, inhalada e intraocular). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas de las alteraciones visuales, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Cambio de tratamiento partiendo de corticosteroide sistémico

Se precisa una especial atención en los pacientes que se cambian de un corticosteroide activo sistémicamente a Asmanex Twisthaler, ya que se han producido muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes asmáticos durante y después del cambio de corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados de menor disponibilidad sistémica. Tras la retirada de los corticosteroides sistémicos, se precisan varios meses para la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).

Durante la reducción de dosis es posible que algunos pacientes presenten síntomas de retirada del corticosteroide sistémico, evidenciados, por ejemplo, por dolor articular y/o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función pulmonar. Salvo que se observen signos objetivos de insuficiencia suprarrenal, debe estimularse a estos pacientes a continuar el tratamiento con Asmanex Twisthaler y a proseguir la retirada del corticosteroide sistémico. En caso de evidencia de insuficiencia suprarrenal, se debe aumentar temporalmente la dosis del corticosteroide sistémico y reanudar posteriormente su retirada de manera más lenta.

Durante los periodos de estrés, incluidos los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas o las infecciones, o durante un ataque severo de asma, los pacientes que hayan abandonado los corticosteroides sistémicos requerirán el tratamiento complementario con un ciclo breve de corticosteroides sistémicos, que se irán reduciendo de manera gradual según disminuyan los síntomas.

Se recomienda que estos pacientes lleven consigo varias dosis de un corticosteroide oral y una tarjeta de atención en la que se señale su necesidad de corticosteroides sistémicos, así como la dosis recomendada de éstos, durante los periodos de estrés. Se recomienda el control periódico de la función suprarrenal, en especial mediante la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol por la mañana temprano. El cambio de los pacientes desde el tratamiento con un corticosteroide sistémico a Asmanex Twisthaler polvo para inhalación puede desenmascarar ciertos procesos alérgicos preexistentes que se encontraban suprimidos por el corticosteroide sistémico. Si fuera así, se recomienda su tratamiento sintomático.

Efectos en la función del eje HHS

El empleo de Asmanex Twisthaler permitirá habitualmente el control de los síntomas asmáticos con una menor supresión de la función del eje HHS que con prednisona oral a dosis equivalentes terapéuticamente. Aunque furoato de mometasona ha demostrado a la dosis recomendada una baja biodisponibilidad sistémica, pasa a la circulación y a dosis más elevadas puede ser activa sistémicamente. Por tanto, con el

objeto de mantener su perfil de potencial limitado de supresión del eje HHS, no deben superarse las dosis recomendadas de Asmanex Twisthaler debiendo ajustarse ésta a la dosis eficaz más baja en cada paciente.

Episodios de asma agudos

Al igual que con otros medicamentos antiasmáticos inhalados, tras su administración puede producirse broncoespasmo, con aumento inmediato de las sibilancias. En caso de broncoespasmo tras la administración de Asmanex Twisthaler, se recomienda el tratamiento inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida; por ello, se debe indicar al paciente que tenga a mano en todo momento un inhalador broncodilatador que contenga un agonista beta₂ adecuado. En estos casos, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con Asmanex Twisthaler y se instaurará un tratamiento alternativo.

Asmanex Twisthaler no se debe considerar como un broncodilatador y no está indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o ataques de asma; por lo tanto, se debe explicar a los pacientes que tengan a mano un inhalador broncodilatador de acción corta que contenga un agonista beta₂ adecuado para su uso cuando sea necesario. También se debe informar a los pacientes de la necesidad de buscar inmediatamente tratamiento médico si su asma empeora repentinamente.

Exacerbación del asma

Se debe explicar a los pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si, durante el tratamiento con este producto, presentan episodios asmáticos que no responden a los broncodilatadores o si disminuye el flujo máximo. Esto puede indicar empeoramiento del asma. Durante dichos episodios, es posible que estos pacientes requieran tratamiento con un corticosteroide sistémico. En estos pacientes se puede considerar el ajuste de la dosis de furoato de mometasona inhalado a la dosis de mantenimiento máxima recomendada.

Inmunosupresión

Asmanex Twisthaler debe utilizarse con precaución, o no utilizarse, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o quiescentes del tracto respiratorio, o con infecciones fúngicas, bacterianas o víricas sistémicas no tratadas o con herpes simplex ocular.

Se debe aconsejar a los pacientes en tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores el riesgo de exposición a ciertas infecciones (por ejemplo, varicela, sarampión) y de la importancia de acudir al médico en caso de exposición, lo que es particularmente importante en los niños.

Efectos en el crecimiento

Puede producirse una reducción del ritmo de crecimiento de niños o adolescentes como resultado de un control inadecuado de enfermedades crónicas como el asma, así como por el uso de los corticosteroides para su tratamiento. Se recomienda al médico que siga estrechamente el desarrollo de los adolescentes en tratamiento con corticosteroides por cualquier vía y que sopesa los beneficios de este tratamiento y del control del asma frente a la posibilidad de supresión del crecimiento si observa un enlentecimiento del crecimiento del adolescente.

En caso de enlentecimiento del crecimiento, se debe revisar el tratamiento con el objetivo de reducir, si es posible, la dosis de los corticosteroides inhalados a la dosis más baja que consigue un control eficaz de la sintomatología. Además, debe considerarse la posibilidad de remitir al paciente a un neumólogo pediátrico.

Supresión suprarrenal

Cuando se emplean corticosteroides inhalados existe la posibilidad de una supresión suprarrenal clínicamente importante, en especial tras el tratamiento prolongado con dosis altas y en concreto con dosis superiores a las recomendadas. Debe considerarse esta posibilidad durante los periodos de estrés o de cirugía programada, situaciones en las que pueden precisarse corticosteroides sistémicos adicionales. No obstante, durante los ensayos clínicos no se ha observado supresión del eje HHS tras el tratamiento prolongado con Asmanex Twisthaler a dosis de ≤ 800 microgramos al día.

Consideraciones en la dosificación

En caso de ausencia de respuesta o de exacerbación asmática severa debe aumentarse la dosis de mantenimiento de furoato de mometasona inhalado y, si es preciso, administrar un corticosteroide sistémico y/o un antibiótico si se sospecha una infección, y el empleo de beta-agonistas.

Se debe aconsejar al paciente la conveniencia de no suspender bruscamente el tratamiento con Asmanex Twisthaler.

No existe evidencia de que la administración de este producto en cantidades superiores a las dosis recomendadas aumente su eficacia.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

La dosis diaria máxima recomendada contiene 4,64 mg de lactosa al día. Esta cantidad normalmente no suele causar problemas en personas con intolerancia a la lactosa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la inhalación de la dosis son muy bajas, las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos son poco probables. Sin embargo, puede existir la posibilidad de un aumento de la exposición sistémica a furoato de mometasona cuando se administran concomitantemente potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat). La administración conjunta de furoato de mometasona inhalado con ketoconazol, un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, provoca reducciones pequeñas, aunque marginalmente significativas ($p = 0,09$), del AUC₍₀₋₂₄₎ del cortisol sérico y resultó en un incremento aproximado de 2 veces en la concentración plasmática de furoato de mometasona. No se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas de los corticosteroides. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de mometasona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con furoato de mometasona, como otros glucocorticoides, han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Al igual que con otros preparados de corticosteroides inhalados, furoato de mometasona no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para la madre, el feto o el recién nacido. Los recién nacidos de madres que hayan recibido corticosteroides durante el embarazo deben observarse estrechamente en cuanto a signos de hiposuprarrenalismo.

Lactancia

Se desconoce si furoato de mometasona/metabolitos se excreta en la leche materna.

Los datos farmacológicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que furoato de mometasona se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de iniciar el tratamiento con furoato de mometasona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios reproductivos realizados en ratas, no se ha detectado ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Asmanex Twisthaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos controlados con placebo, la candidiasis oral fue muy frecuente ($> 10\%$) en el grupo de tratamiento de 400 microgramos dos veces al día; otras reacciones adversas frecuentes (1 a 10%) relacionadas con el tratamiento fueron faringitis, cefalea y disfonía. Debajo se enumeran las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento observadas con el uso de Asmanex Twisthaler en ensayos clínicos y en informes post-comercialización.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y en informes post-comercialización se muestran en la siguiente tabla según régimen de tratamiento por gravedad, clasificación por órganos, sistemas y término preferido. La definición de las frecuencias es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Una vez al día		Dos veces al día	
	200 mcg	400 mcg	200 mcg	400 mcg
<i>Infecciones e infestaciones</i> Candidiasis	frecuente	frecuente	frecuente	muy frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i> Reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, angioedema y reacción anafiláctica	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i> Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> Faringitis Disfonía	frecuente poco frecuente	frecuente frecuente	frecuente frecuente	frecuente frecuente
Agravamiento del asma incluyendo tos, disnea, sibilancias y broncoespasmo	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				

Cefalea	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente
<i>Trastornos oculares</i> Visión borrosa (ver también sección 4.4)	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

En pacientes dependientes de corticosteroides orales que recibieron tratamiento con Asmanex Twisthaler 400 microgramos dos veces al día durante 12 semanas, la candidiasis oral apareció en el 20 % y la disfonía en el 7 %. Estos efectos se consideraron relacionados con el tratamiento.

Acontecimientos adversos poco frecuentes fueron sequedad de boca y garganta, dispepsia, incremento de peso y palpitaciones.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, se puede producir broncoespasmo (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Este hecho debe ser tratado inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Asmanex, el paciente debe ser evaluado, y si es necesario instaurar una terapia alternativa.

Pueden producirse los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, en especial cuando se prescriban a dosis altas durante periodos prolongados. Estos efectos pueden consistir en supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, y disminución de la densidad mineral ósea.

Al igual que con otros corticosteroides inhalados, se han comunicado casos raros de glaucoma, aumento de la presión intraocular y/o cataratas.

Como con otros glucocorticoides, debe considerarse la posibilidad de que aparezcan reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones, urticaria, prurito y eritema, así como edema de los ojos, cara, labios y garganta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Debido a la baja biodisponibilidad sistémica de este producto es improbable que la sobredosis requiera otra medida que la observación, seguida por el comienzo de nuevo del tratamiento a la dosis adecuada. La inhalación o la administración oral de dosis excesivas de corticosteroides puede ocasionar la supresión de la función del eje HHS.

Tratamiento

El tratamiento de la inhalación de furoato de mometasona a dosis superiores a los regímenes recomendados debe incluir el control de la función suprarrenal. Puede continuarse con el tratamiento con furoato de mometasona en una dosis suficiente para controlar el asma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros Antiasmáticos, Glucocorticoides inhalados, código ATC: R03B A 07

Mecanismo de acción

Furoato de mometasona es un glucocorticoide tópico dotado de propiedades antiinflamatorias locales.

Es probable que gran parte del mecanismo de los efectos de furoato de mometasona radique en su capacidad de inhibir la liberación de mediadores de la cascada de la inflamación. *In vitro*, furoato de mometasona inhibe la liberación de leucotrienos por los leucocitos de pacientes alérgicos. En cultivos celulares, furoato de mometasona demuestra una potente inhibición de la síntesis y liberación de IL-1, IL-5, IL-6 y TNF-alfa; también es un potente inhibidor de la producción de LT y además es un potente inhibidor de la producción de las citocinas Th₂, IL-4 e IL-5 por las células T CD4 + humanas.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado *in vitro* que furoato de mometasona muestra una afinidad de unión con los receptores humanos de glucocorticoides que es aproximadamente 12 veces superior a la de la dexametasona, 7 veces superior a la de la triamcinolona acetónido, 5 veces superior a la de la budesonida y 1,5 veces superior a la de la fluticasona.

En un ensayo clínico, se demostró que furoato de mometasona inhalado reducía la reactividad de la vía aérea a la adenosina monofosfato en pacientes con hiperreactividad. En otro ensayo clínico, el tratamiento previo con Asmanex Twisthaler durante cinco días atenuó de manera significativa las reacciones de fase precoz y tardía tras la provocación con un alérgeno inhalado y también redujo la hiperrespuesta a la metacolina inducida por alérgeno.

También se demostró que el tratamiento con furoato de mometasona inhalado era capaz de atenuar el incremento de células inflamatorias (eosinófilos totales y activados) en el esputo inducido tras provocación con alérgenos y con metacolina. Se desconoce cuál es el significado clínico de estos hallazgos.

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes asmáticos, la administración repetida de furoato de mometasona inhalado durante 4 semanas a dosis comprendidas entre 200 microgramos dos veces al día y 1.200 microgramos una vez al día no mostró evidencia de una supresión clínicamente importante del eje HHS con ningún nivel de dosis, y solamente se asoció a una actividad sistémica detectable la dosis de 1.600 microgramos al día.

En los ensayos clínicos a largo plazo con dosis de hasta 800 microgramos al día no se observó evidencia de supresión del eje HHS, evaluada mediante la reducción de los niveles plasmáticos matutinos del cortisol o de respuestas anormales al tetracosáctido.

En un ensayo clínico de 28 días de duración en 60 pacientes asmáticos, tras la administración de dosis de Asmanex Twisthaler de 400 microgramos, 800 microgramos o 1.200 microgramos una vez al día, o 200 microgramos dos veces al día, no se produjo una disminución estadísticamente significativa en el AUC del cortisol plasmático a lo largo de 24 horas.

El efecto sistémico potencial de furoato de mometasona administrado dos veces al día, se evaluó en un estudio controlado con producto activo y con placebo que comparó el AUC del cortisol plasmático durante 24 horas en 64 pacientes asmáticos adultos tratados durante 28 días con furoato de mometasona 400 microgramos dos veces al día, 800 microgramos dos veces al día, o prednisona 10 mg una vez al día. El tratamiento con furoato de mometasona 400 microgramos dos veces al día redujo el valor del AUC₍₀₋₂₄₎ del cortisol plasmático en un 10-25 % con respecto al placebo. Furoato de mometasona 800 microgramos administrado dos veces al día redujo el valor del AUC₍₀₋₂₄₎ del cortisol plasmático en un 21-40 % con respecto a placebo. La disminución en cortisol fue significativamente superior tras la administración de prednisona 10 mg una vez al día, con respecto a placebo o con respecto a cualquiera de los grupos tratados con mometasona.

Ensayos doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas de duración, han demostrado que el tratamiento con Asmanex Twisthaler, a dosis liberadas dentro del intervalo de 200 (una vez al día por la noche) - 800 microgramos al día, resultaba en una mejoría de la función pulmonar medida por el FEV₁ y el flujo espiratorio máximo, una mejora del control de la sintomatología asmática y una reducción de la necesidad de beta-2 agonistas inhalados. En algunos pacientes, la mejoría de la función pulmonar se observó ya dentro de las 24 horas del inicio del tratamiento, aunque el beneficio máximo no se alcanzó

antes de 1 a 2 semanas o más. La mejoría de la función pulmonar se mantuvo a lo largo de la duración del tratamiento.

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad sistémica de furoato de mometasona después de la inhalación oral en voluntarios sanos es baja, debido a la escasa absorción desde los pulmones e intestino y un extenso metabolismo pre-sistémico. Las concentraciones plasmáticas de mometasona después de la inhalación de las dosis recomendadas de 200 microgramos a 400 microgramos por día, estuvieron generalmente cerca o por debajo del límite de cuantificación del método analítico (50 pg/ml) y fueron altamente variables.

Distribución

Después de la administración en bolo intravenoso, el volumen de distribución (Vd) es de 332 l. La unión a proteínas *in vitro* para furoato de mometasona es alta, del 98-99 % en un intervalo de concentración de 5 a 500 ng/ml.

Metabolismo o Biotransformación

La fracción de una dosis de furoato de mometasona inhalado que es tragada y absorbida en el tracto gastrointestinal sufre un extenso metabolismo a múltiples metabolitos. No se han detectado metabolitos principales en plasma. Mometasona se metaboliza por el citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

Tras la administración en bolo intravenoso, la semivida ($T_{1/2}$) de eliminación terminal fue de aproximadamente 4,5 horas. Una dosis radiomarcada inhalada oralmente, se excreta principalmente en heces (74 %) y en menor cantidad en orina (8 %).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Toxicidad general

Todos los efectos toxicológicos observados han sido los típicos de este tipo de compuestos y se encuentran relacionados con efectos farmacológicos exagerados de los glucocorticoides.

Teratogenicidad

Al igual que otros glucocorticoides, furoato de mometasona es teratogénico en roedores y en conejo. Los efectos observados consistieron en hernia umbilical en rata, fisura de paladar en ratón y agenesia de vesícula biliar, hernia umbilical y flexión de patas delanteras en conejo. También se produjeron reducciones de la ganancia de peso corporal por las madres, efectos sobre el desarrollo fetal (un menor peso

corporal fetal y/o retraso de la osificación) en rata, conejo y ratón, y una menor supervivencia de las crías de ratón.

Función reproductiva

En estudios de función reproductiva, 15 microgramos/ kg de furoato de mometasona subcutáneo causaron una prolongación de la gestación, alumbramiento prolongado y difícil, con una reducción de la supervivencia y del peso, o de la ganancia de peso, de las crías. No se produjo efecto sobre la fertilidad.

Lactancia

Furoato de mometasona se excreta en dosis bajas en la leche de ratas lactantes.

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratón y ratas, furoato de mometasona inhalado no demostró un incremento significativamente estadístico en la incidencia de tumores.

Genotoxicidad

Furoato de mometasona no mostró actividad genotóxica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra (que contiene trazas de proteínas de la leche)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Envasado para su venta: 2 años.

Tras la primera apertura: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No refrigerar o congelar.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Inhalador de polvo multidosis.

Un contador en el dispositivo indica el número de dosis restantes.

El inhalador de 400 microgramos polvo es de color blanco con una base granate, es un dispositivo formado por diferentes componentes de copolímero de polipropileno, polibutileno tereftalato, poliéster, acrilonitrilo-butadieno-estireno, goma de bromobutilo y acero inoxidable. El capuchón de polipropileno blanco contiene un cartucho desecante de gel de sílice. El dispositivo inhalador se encuentra dentro de una bolsa de laminado de aluminio.

Tamaños de envases:

Envase con 1 bolsa con un inhalador que contiene 14 dosis calibradas

Envase con 1 bolsa con un inhalador que contiene 30 dosis calibradas

Envase con 1 bolsa con un inhalador que contiene 60 dosis calibradas

Envase con 3 bolsas individuales, cada una con un inhalador que contiene 60 dosis calibradas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Josefa Valcárcel, 38

28027 Madrid

Tel.: 91 3210600

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65236

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2003

Fecha de la última renovación: 25/mayo/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2020