

**Läkemedel:** mometason furoat (Asmanex)  
**Företag:** Schering-Plough  
**Godkänt för försäljning:** 2002-02-08  
**Publicerat på Janus webb:** 2003-10-28,  
expertgruppens utlåtande publicerat 2004-12-29



### **Utlåtande från expertgruppen för luftvägs- och allergisjukdomar**

Preparatet har likheter med flutikason. Studier vid inflammatoriska tillstånd i näsan har inte visat på några skillnader mellan motsvarande steroider för lokalt bruk när det gäller såväl effekt som biverkningar. Erfarenheter från långtidsanvändning av astmaberedningen saknas, och framtiden får utvisa om mometason har mer fördelaktig effekt eller biverkningsprofil än övriga inhalationssteroider.

# Väntade, vanliga steroideffekter av mometason vid astma

## **Sammanfattning**

Ett antal studier finns som visar att mometason har förväntad effekt på olika, vid astmabehandling vanliga effektparametrar. Emellertid saknas långtidsstudier för bedömning av dess effekter och biverkningar gentemot andra inhalationssteroider.

Metodologiska brister gör att det saknas vetenskapligt stöd för att hävda att mometason furoat har lägre biotillgänglighet än övriga inhalationssteroider, även om det kan vara fallet. För närvarande finns ingenting som talar för att mometason tillför något nytt i astmabehandlingen, och den är inte heller billigare än befintliga inhalationssteroider.

## **Bakgrund**

Underhållsbehandling av astma med inhalationssteroider är en etablerad behandlingsprincip med gott vetenskapligt stöd [1]. Fram till hösten 2002 fanns i Sverige tre olika substanser tillgängliga: beklometason, budesonid och flutikason.

En ny steroid i inhalationsberedning för astma, mometasonfuroat (Asmanex), registrerades i Sverige våren 2002, och har under början av 2003 börjat säljas. Asmanex kommer att tillhandahållas i en ny pulverinhalator, Twisthaler. Mometason ingår också i beredning för nasal administration, Nasonex, samt för dermatologiskt bruk (Elocon, EloSalic).

## **Farmakologiska data**

Mometason är en höggradigt lipofil syntetisk kortikosteroid (halogenerad monoester). Den genomsnittliga biotillgängligheten för 400 µg via pulverinhalator har sagts vara 0,96 procent (0-5 %) [2]. Den maximala plasmakoncentrationen nåddes 2 timmar efter inhalation [2].

Emellertid var den analytiska känsligheten för den LC-MS/MS metod som användes i studien så låg, att plasmakoncentrationen för läkemedlet hos 10 av de 24 försökspersonerna låg under detektionsgränsen. Deras plasmakoncentration sattes till 0 och inget försök att uppskatta

biotillgängligheten vid en högre dos gjordes. Detta medför en falskt för låg biotillgänglighet, vilket har kritiserats [3].

Om samma metodologi tillämpats för flutikason propionat administrerat via Diskus, så skulle även flutikason få ungefär samma biotillgänglighet [4]. På grund av de låga plasmakoncentrationerna kunde inte terminal halveringstid under eliminationsfasen, total clearance eller distributionsvolym efter pulverinhalation bestämmas. Jämviktskoncentrationer i plasma har i högdosstudier nåtts efter ca 14 dagar [5], talande för en halveringstid på cirka tre dagar.

Större delen av det mometason furoat som inhalerats sväljs och utsöndras oförändrat i feces [2]. Det är okänt hur stor andel som absorberas från gastrointestinkanalen, och det är inte heller känt hur mycket av läkemedlet som absorberas från lungorna. Mometason som når den systemiska cirkulationen metaboliseras i levern via cytokrom P450 3A och utsöndras i urin och/eller galla [6].

I inledande dose-finding studier har man funnit, att 200 µg x 2 är mer effektivt än 100 µg x 2, men att 400 µg x 2 inte ger någon uttalat bättre effekt [7, 8]. Den kliniska nyttan av mometason i doseringen 200 µg x 2 förefaller vara jämförbar med flutikason 250 µg x 2 i Diskhaler [7].

Beträffande dosering av mometason, var 400 µg x 1 lika effektivt som 200 µg x 2 [9, 10], och 200 µg x 1 var mer effektivt när det doserades på kvällen än på morgonen [9].

## Klinisk prövning

I flera studier jämförs olika doser av mometason med placebo. Eftersom inhalationssteroider som underhållsbehandling vid astma är så vedertagen och väl vetenskapligt underbyggd, hade det varit önskvärt att i högre utsträckning jämföra mometason med andra inhalationssteroider.

Värdet av och etiska aspekter på placebokontrollerade studier på detta område har också ifrågasatts [11]. FEV<sub>1</sub> har varit primär effektvariabel, vilket kan diskuteras, då man i evidensbaserad medicin allt mer strävar efter effektvariabler som utgår från patienten, t.ex. hälsorelaterad livskvalitet [1].

Förutom de studier som refereras till här finns ytterligare några kliniska prövningar som hittills endast publicerats som abstract.

I en 12 veckors, placebokontrollerad multicenterstudie med 227 patienter mellan 13 och 75 års ålder [12] jämfördes mometason furoat (MF) 100 µg x 2 (pulverinhalator), MF 200 µg x 2 (pulverinhalator) och beklometason 168 µg x 2 i dosaerosol, sk. ”astmaspray”, med placebo.

94 procent av patienterna var atopiker. Samtliga aktiva behandlingar förbättrade FEV<sub>1</sub>, men det förelåg ingen signifikant skillnad mellan de olika behandlingarna, vilket även gällde FVC, FEF<sub>25%-75%</sub>, PEF (morgon eller kväll), läkarens skattning av terapivar, samt minskning i användningen av bronkdilatantia (salbutamol) vid behov.

I en 12 veckors, utvärderarblind, internationell multicenterstudie [13] randomiserades 730 patienter till MF 100, 200 eller 400 µg 2 gånger dagligen eller budesonid turbuhaler (Bud TH) 400 µg x 2. FEV<sub>1</sub>-förändring jämfört med baseline var primär effektvariabel, och den var signifikant större för de högre doserna mometason än för den valda budesoniddosen (Tabell 1). De av patienten rapporterade symtomen ”wheezing” och andningssvårigheter på morgonen var något bättre i gruppen som behandlats med MF 400 µg x 2 än i budesonidgruppen (p<0,05). Beträffande hosta och nattliga uppvaknanden förelåg ingen signifikant skillnad.

<b>Tabell 1.</b>				
	<b>MF 100 µg x 2 n=185</b>	<b>MF 200 µg x 2 n=176</b>	<b>MF 400 µg x 2 n=188</b>	<b>Bud TH 400 µg x 2 n=181</b>
FEV <sub>1</sub> vs baseline, L	0,10 ± 0,03	0,16 ± 0,03*	0,16 ± 0,03*	0,06 ± 0,03
FVC vs baseline, L	0,07 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,06 ± 0,04
Morgon-PEF, L x min <sup>-1</sup> vs baseline	18,2 ± 5,3	37,8 ± 5,4†	37,3 ± 5,2†	24,8 ± 5,3
Salbutamol vs baseline, µg x dag <sup>-1</sup>	-45,9	-90,7	-72,1	-33,9
symtom förbättring (läkarens skattning)	2,4	2,3*	2,3*	2,5

Medelvärden, i förekommande fall ± SEM

\* p<0,05 jämfört med Bud TH, † p< 0,05 jämfört med MF 100 µg x 2

Studien har dock vissa brister i sin uppläggning. Eftersom endast en dos av budesonid jämfördes med flera doser mometason, blir det svårt att jämföra de två preparaten. Studien var inte blindad för patienten, och 1/3 av patienterna behandlades redan med budesonid (i genomsnitt 663 µg/dygn) när de inkluderades i studien. De som fick liknande dos i samma inhalator som tidigare har således knappast haft några positiva förväntningar på behandlingen. Ytterligare ett argument som framförts är, att identiska doser inte jämförts, eftersom MF inhalatorn märkts med levererad dos (800 µg), medan TH är märkt med uppmätt dos 800 µg, vilket skulle motsvara en levererad dos på 560 µg [14].

Endast i en randomiserad multicenter studie, med 732 patienter som följdes i 12 veckor, [7], har MF jämförts med flutikason (Tabell 2). Även här var FEV<sub>1</sub> primär effektvariabel, och prövningen dimensionerades för att visa 0,15 L skillnad i medelökning i FEV<sub>1</sub> mellan två grupper. Artikelförfattarna drog slutsatsen att MF 400 µg/d (i pulverinhalator) var likvärdigt med flutikason propionat 500 µg/d i Diskhaler.

<b>Tabell 2.</b>				
	<b>MF 100 µg x 2 n=182</b>	<b>MF 200 µg x 2 n=182</b>	<b>MF 400 µg x 2 n=184</b>	<b>FP 250 µg x 2 n=184</b>
FEV <sub>1</sub> vs baseline, L	0,07 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,04†	0,16 ± 0,04
FVC vs baseline, L	0,03 ± 0,05	0,08 ± 0,06	0,11 ± 0,05	0,08 ± 0,05
Morgon-PEF, L x min <sup>-1</sup> vs baseline	15 ± 5	29 ± 6†	30 ± 5†	32 ± 5†
Salbutamol vs baseline, µg x dag <sup>-1</sup>	-13,2	-94,8†	-38,1	-52,1
symtom förbättring (läkarens skattning)	2,5	2,3†	2,3†	2,3†

Medel ± SEM; † p ≤ 0,05 jämfört med MF 100 µg x 2

Slutligen har en 12-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie genomförts med 132 patienter från 12 års ålder, där man jämförde mometason furoat 400 och 800 µg x 2 med placebo [15], tabell 3. Samtliga patienter hade perorala steroider. Flertalet av patienterna behandlades med relativt höga doser inhalationssteroider före studiens början.

Denna studie följdes sedan av en nio månader lång, öppen studie där 128 patienter behandlades med mometason [15]. Under denna öppna uppföljning reducerades behovet av orala steroider ytterligare,

och man anger ingen ökad incidens av kliniskt signifikanta biverkningar. Frekvensen av de två vanligaste biverkningarna, oral candida och dysfoni var 37 procent. Ingen patient uppges ha avbrutit behandlingen på grund av detta.

	<b>Placebo, n=43</b>	<b>MF 400 µg x 2</b>	<b>MF 800 µg x 2</b>
Daglig prednisolon dos vs baseline (mg)	+11,8	-6,3*	-3,2*
FEV <sub>1</sub> vs baseline, L	-0,19 ± 0,05	+0,25 ± 0,07**	+0,17 ± 0,07
FVC vs baseline, L	-0,18 ± 0,11	+0,18 ± 0,10*	+0,13 ± 0,09*
Morgon-PEF, L x min <sup>-1</sup>	-37,5 ± 7,2	+41,0 ± 9,6**	+42,2 ± 13,2**
Morgon "wheezing" vs baseline	+0,35	-0,31**	-0,19**
Morgon hosta	+0,30	-0,07*	-0,09*
Salbutamol, inhal/dag vs baseline	+0,29	-1,83**	-0,88
Nattl. uppvaknanden per natt vs baseline	+0,18	-0,30**	-0,29**

\*p<0,05, \*\* p<0,01 jämfört med placebo, data visas som medel ± SEM i förekommande fall

### Hälsorelaterad livskvalitet

I en studie fyllde 221 av 236 patienter i det generiska formuläret SF-36 och en astmaspecifik modul vid studiens start och avslutning [16]. Det anges att dessa patienter hade låg sjukdomsburda, men i övrigt kommenteras inte livskvalitetsmätningen i artikeln.

Hos svårare sjuka astmatiker medförde MF förbättrad hälsorelaterad livskvalitet [15].

### Biverkningar

Mometason i doser om 200-800 µg/dag har associerats med oral candida (1-15 %), huvudvärk (2-11 %), faryngit (1-10 %) och dysfoni (1-5 %). I jämförande studier har totala biverkningsfrekvensen (17-30 %) varit jämförbar med biverkningsfrekvensen för övriga inhalationssteroider: beklometason (21 %), budesonid (17-20 %) och flutikason (29 %).

En publikation [5] redovisar två studier, A respektive B, som behandlar effekten av höga doser mometason på hypothalamus-hypofys-binjure axeln. Resultaten dag 28 sammanfattas i tabell 4. Noteras bör, att 400 µg x 2 ledde till signifikant minskad S-kortisol AUC<sub>0-24</sub> efter 7 (p<0,01), 14 (p<0,05) och 21 dagar (p<0,05). Studien har kritiserats bland annat för variabiliteten i baseline- och placebovärdena [17], samt valet av liten mängd tetrakosaktid vid stimuleringstestet (motsvarar Synacthen-test), 250 µg, istället för 0,5 eller 1,0 µg som anges vara mer fysiologiskt [17].

<b>Tabell 4.</b>				
<b>dos</b>	<b>n</b>	<b>P-konc, pg/mL</b>	<b>S-Cortisol AUC<sub>0-24</sub> vs placebo</b>	<b>S-Cortisol &gt; 18 µg/dL efter stimulering</b>
MF 200 µg x 2 (A)	12	< LOQ	ns	alla
MF 400 µg x 4 (A)	12	65,6	- 18 % *	alla
MF 800 µg x 4 (A)	12	105,3	ns	alla
MF 1200 µg x 4 (A)	12	242,6	ns	alla
MF 400 µg x 2 (B)	16	114	-10 % ns	14/16
MF 800 µg x 4 (B)	16	194	-21 % *	11/16
p.o. prednisolon 10 mg x 4	16		-64 - 72 % **	1/16

LOQ=level of quantitation, ns = ingen statistiskt signifikant skillnad, \* p<0,05

## Interaktioner

Inga interaktioner finns beskrivna. Teoretiskt kan MF interagera med andra läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4.

## Graviditetsdata

Inga kända graviditetsdata.

## Kostnad (priser ur Apotekets prislista 2003-10-01)

Kostnaden för sex månaders behandling blir för den rekommenderade startdosen 400 µg x 1:

3 x 60 doser med inhalator à 554 kr                      1662 kr

Jämförelse:

flutikason 250 µg x 2:

2 x (3x 60) doser med inhalator à 780,50 kr            1561 kr

Eva Wikström Jonsson  
Leg.läk, med.dr

Birgitta Norstedt Wikner  
Specialistläkare

Paul Hjemdahl  
Verksamhetschef

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

## Referenser

1. SBU. Behandling av astma och KOL; 2000. Report No.: Nr 151.
2. Affrime M, Cuss F, Padhi D. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1227-36.
3. Derendorf H, Daley-Yates P, Pierre L, Efthimiou J. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: pharmacology versus methodology. *J Clin Pharmacol* 2002;42:383-387.
4. Derendorf H, Daley-Yates P, Pierre L, Efthimiou J. Systemic bioavailability of inhaled steroids: the importance of appropriate and comparable methodology. *Eur Respir J* 2001;17:157-158.
5. Affrime M, Kosoglou T, Thonoor C, Flannery B, Herron J. Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses. *Chest* 2000;118:1538-1546.
6. Sharpe M, Jarvis B. Inhaled mometasone furoate. a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs* 2001;61:1325-50.
7. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, Luna J, Querfurt H, Wegener T, et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:397-404.
8. Bernstein D, Berkowitz R, Chervinsky P, Dvorin D, Finn A, Gross G, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. *Respiratory Medicine* 1999;93:603-612.
9. Noonan M, Karpel J, Bensch G, Ramsdell J, Webb D, Nolop K, et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:36-43.
10. Kemp J, Berkowitz R, Miller S, Murray J, Nolop K, Harrison J. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:485-92.
11. Miller F, Shorr A. Ethical assessment of industry-sponsored clinical trials -a case analysis. *Chest* 2002;121:1337-1342.
12. Nathan R, Nayak A, Graft D, Lawrence M, Picone F, Ahmed T, et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:203-210.
13. Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, Barraza C, Boulet L-P, Suárez-Chacón R, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2000;16:808-816.
14. Carlsson L, Edsbäcker S. Comparative efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler and budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2001;17:1332-1333.
15. Fish J, Karpel J, Craig T, Bensch G, Noonan M, Webb D, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:852-60.
16. Nayak AS, Banov C, Corren J, Feinstein BK, Floreani A, Friedman BF, et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:417-424.
17. Lipworth B. Mometason furoate levels. *Chest* 2001;120:1034-1035.

---

### Granskning av nya läkemedel – en tjänst på [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)

På uppdrag av Läksak redovisar och kommenterar avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset den tillgängliga dokumentationen för nya läkemedel. Läksaks expertgrupper granskar utredningarna och bedömer läkemedlens kliniska värde. Tjänsten drivs av specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner i samarbete med redaktionen för Janus webb. Ansvarig utgivare är professor Lars L Gustafsson, ordförande i Läksak.