

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alvesco 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 painallus (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 160 mikrogrammaa siklesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos

Kirkas ja väritön

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ja nuorien (vähintään 12-vuotiaiden) kroonisen astman hallinta.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan inhalaatiokäyttöön.

Antotapa

Annostelusuositus aikuisille ja nuorille:

Alvescon suositeltu annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, millä saavutetaan astman hoitotasapaino suurimmalle osalle potilaista. Vaikeaa astmaa sairastaville potilaille ja oraalisen kortikosteroidihoidon annoksen pienentämisen tai lopettamisen aikana voidaan käyttää suurempaa, enintään 640 mikrogramman vuorokausiannosta (annetaan 320 mikrogramman annoksina kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 5.1). Potilaalle on annettava inhaloitavaa siklesonidia asianmukaisena annoksena taudin vaikeusasteeseen nähden. Oireiden lievittyminen alkaa 24 tunnin kuluessa Alvesco-hoidon aloittamisesta. Kun hoitotasapaino on saavutettu, Alvesco-annos on titrattava yksilöllisesti pienimpään astman hyvän hoitotasapainon ylläpitämiseen tarvittavaan annokseen. Pienennetty annos, 80 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, saattaa olla joillekin potilaille tehokas ylläpitoannos.

Alvescoa tulisi ottaa mieluiten illalla, vaikka otto aamuisinkin on todettu tehokkaaksi. Lopullinen valinta iltaisin ja aamuisin ottamisen välillä tulee jättää lääkärin päätettäväksi.

Koska vaikeasta astmasta kärsivillä potilailla on riski saada akuutteja kohtauksia, heidän hoitotasapainoansa tulee tarkkailla säännöllisesti mm. keuhkojen toimintakokeilla. Lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden lisääntynyt käyttö astmaoireiden helpottamiseksi viittaa siihen, että astman hoitotasapaino on heikentynyt. Jos potilaat toteavat lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden tehon heikentyneen tai he tarvitsevat tavanomaista useampia inhalaatioita, heidän on hakeuduttava lääkäriin. Tällöin potilas on tutkittava uudelleen ja anti-inflammatorisen lääkityksen lisäämistä tulee harkita (esim. suurempi annos Alvescoa lyhyen jakson ajan [ks. kohta 5.1] tai oraalinen kortikosteroidikuuri). Astman vaikea paheneminen tulee hoitaa normaalisti.

Ottaen huomioon potilaiden erityistarpeet, jotka johtuvat vaikeudesta painaa inhalaattoria ja hengittää samanaikaisesti, voidaan Alvescoon liittää AeroChamber Plus-tilanjatke.

Iäkkäät ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun lääkitään iäkkäitä tai potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Siklesonidin käytöstä alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole toistaiseksi riittävästi tietoa.

Antotapa

Ennen valmisteen käsittelyä tai käyttöä huomioitavat varoimet

Potilaalle tulee selostaa miten inhalaattoria käytetään oikein.

Jos inhalaattori on uusi tai sitä ei ole käytetty vähintään viikkoon, kolme suihketta tulee vapauttaa ilmaan. Inhalaattoria ei tarvitse ravistella koska kyseessä on liusaerosoli.

Inhalaation aikana potilaan tulisi mieluiten istua tai seistä ja inhalaattori tulee pitää pystyasennossa peukalo suukappaleen pohjaa vasten.

Neuvo potilasta poistamaan suukappaleen suojus, viemään inhalaattori suuhun, sulkemaan huulet suukappaleen ympäri ja sen jälkeen hengittämään sisään hitaasti ja syvään. Sisäänhengityksen aikana inhalaattorin päätä tulee painaa alas. Sen jälkeen potilaan tulee poistaa inhalaattori suustaan ja pidättää henkeään noin 10 sekuntia tai niin kauan kuin tuntuu miellyttävältä. Inhalaattoriin ei pidä hengittää. Lopuksi potilaiden tulee hengittää ulos hitaasti ja asettaa suukappaleen suojus takaisin paikalleen. Suukappale tulee puhdistaa kuivalla paperipyyhkeellä tai kankaalla viikoittain. Inhalaattoria ei saa pestä eikä upottaa veteen.

Katso tarkemmat ohjeet pakkausselosteesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys siklesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Kuten muitakin inhaloitavia kortikosteroideja, Alvescoa tulee antaa varovaisesti potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai sieni-, virus- tai bakteeri-infektio, ja vain jos näitä infektioita hoidetaan asianmukaisesti.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Alvescoa ei ole tarkoitettu status asthmaticuksen tai muiden tehohoitoa vaativien akuuttien astmakohtausten hoitoon.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Alvescoa ei ole tarkoitettu akuuttien astmaoireiden helpottamiseen, mihin tarvitaan lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Potilaita on neuvottava pitämään tällaista lääkitystä mukanaan.

Etenkin jos suuria annoksia käytetään pitkään, inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, tosin paljon harvemmin kuin suun kautta otettavat kortikosteroidit. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat lisämunuaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luutiheyden lasku, harmaakaihi ja viherkaihi, sekä harvemmin erilaiset psykologiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, mm. psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Siitä syystä on tärkeätä, että inhaloitava kortikosteroidiannos säädetään pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen.

Inhaloitavia kortikosteroideja pitkään käyttävien lasten ja nuorten pituuden säännöllinen tarkkaileminen on suositeltavaa. Jos pituuskasvu pysähtyy, hoito tulee harkita uudelleen tavoitteena inhaloitavan kortikosteroidin annoksen vähentäminen, mahdollisesti pienimpään hyvän

hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen. Lisäksi tulisi harkita potilaan ohjaamista hengitysteiden sairauksiin erikoistuneelle lastenlääkärille.

Vaikeasta maksan toiminnan heikentymisestä kärsivien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoa. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, altistus lääkeaineelle todennäköisesti suurenee. Heitä tulee siksi seurata mahdollisten systeemisten vaikutusten varalta.

Inhaloitavan siklesonidin etujen ansiosta oraalisten steroidien tarpeen tulisi olla mahdollisimman pieni. Potilailla, jotka siirtyvät oraalista steroideista inhaloitavaan siklesonidiin, lisämunuaisten toiminnan vajauksen riski säilyy kuitenkin varsin kauan. Tästä johtuvien oireiden mahdollisuus saattaa olla olemassa jonkin aikaa.

Saattaa olla tarpeen, että erikoislääkäri selvittää näiden potilaiden lisämunuaisten vajaatoiminnan asteen ennen valinnaisia toimenpiteitä. Häätätapauksissa ja sellaisten elektiivisten hoitotoimien yhteydessä, jotka todennäköisesti aiheuttavat stressiä, on aina huomioitava, että lisämunuaisten toiminta voi olla riittämätöntä, ja harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa.

Siirtyminen suun kautta otettavista kortikosteroideista inhaloitavaan siklesonidiin:

Kun suun kautta otettavista steroideista riippuvaisille potilaille vaihdetaan lääkkeeksi inhaloitava siklesonidi, samoin kuin heidän jatkohoidossaan, on noudatettava erityistä huolellisuutta, koska pitkäaikaisen systeemisen hoidon aiheuttamasta lisämunuaisten kuorikerroksen toiminnanvajaudesta toipuminen saattaa viedä huomattavan pitkään.

Pitkään systeemistä steroidihoitoa tai suuriannoksista steroidihoitoa saaneet potilaat saattavat kärsiä lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoiminnasta. Näiden potilaiden lisämunuaisten kuorikerroksen toimintaa tulee tarkkailla säännöllisesti ja heidän systeemistä steroidiannostaan tulee laskea varovasti.

Noin viikon kuluttua aloitetaan systeemisen steroidin asteittainen poistaminen vähentämällä prednisolonin tai sitä vastaavan lääkkeen viikoittaista annosta 1 mg:lla. Prednisolonin ylläpitoannoksen ylittäessä 10 mg vuorokaudessa voi olla aiheellista soveltaa varovasti suurempia annosvähennyksiä viikon välein.

Jotkut potilaat tuntevat epämääräistä huonovointisuutta lääkitystä vähennettäessä, vaikka hengitystoiminta säilyy ennallaan tai jopa paranee. Heitä tulee rohkaista jatkamaan inhaloitavaa siklesonidihoitoa ja samanaikaisesti vähentämään systeemisen steroidin käyttöä, ellei objektiivisia lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä ole todettavissa.

Potilaiden, jotka ovat siirtyneet pois suun kautta otettavista steroideista, ja joilla on lisämunuaisten kuorikerroksen toiminnanvajausta, on pidettävä mukanaan "steroidivaroituskorttia". Siitä ilmenee, että he tarvitsevat ylimääräistä systeemistä steroidia stressitilanteissa, joita ovat astmakohtausten paheneminen, rintakehän tulehdukset, vakava muu sairaus, leikkaus, trauma, jne.

Siirtyminen systeemisestä steroidihoidosta inhalaatiohoitoon saattaa joskus tuoda esille allergioita kuten allergista nuhaa tai ekseemaa, jotka aiemmin ovat pysyneet hallinnassa systeemisellä lääkityksellä.

Lääkkeen oton jälkeen ilmenevä paradoksinen hengitysteiden supistuminen ja välittömästi lisääntyvä vinkuminen tai muut hengitysteiden supistumisen oireet tulee hoitaa inhaloitavalla lyhytvaikutteisella keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä, jolloin tilanne yleensä helpottuu nopeasti. Potilas tulee tutkia. Alvesco-hoitoa voidaan jatkaa vain, jos tarkan harkinnan jälkeen odotettavissa oleva hyöty on mahdollista riskiä suurempi. On muistettava, että vaikeassa astmassa herkkyyys saada hengitysteiden supistuskohdauksia on suuri (ks. kohta 4.8).

Potilaan inhalaatiotekniikka tulee tarkistaa säännöllisin välein ja varmistaa, että inhalaattorin laukaisu tapahtuu samanaikaisesti sisään hengityksen kanssa, jotta optimaalinen määrä lääkettä päätyy keuhkoihin.

Samanaikaista hoitoa ketokonatsolilla tai muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä tulee välttää, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro-tietojen perusteella CYP3A4 on ihmisessä tärkein entsyymi siklesonidin aktiivisen metaboliitin M1:n metabolian kannalta.

Tutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti siklesonidia ja voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia siten, että saavutettiin vakaat pitoisuudet, altistuminen aktiiviselle metaboliitille M1 lisääntyi noin 3,5 -kertaiseksi. Siklesonidille altistuminen ei muuttunut. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja ritonaviiri tai nefliviiri) käyttöä siklesonidihoidon aikana tulee välttää, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys ja raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty asianmukaisia, kontrolloituja tutkimuksia.

Eläintutkimuksissa glukokortikoidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämä ei ole todennäköistä ihmisillä, kun käytetään suositeltuja inhaloitavia annoksia.

Muiden glukokortikoidien tavoin siklesonidia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen riskin sikiölle. Tällöin tulee käyttää pienintä tehokasta siklesonidiannosta, jota tarvitaan ylläpitämään astman riittävä hoitotasapaino.

Lapsia, joiden äidit ovat saaneet kortikosteroideja raskauden aikana, tulee seurata tarkoin mahdollisen lisämunuaisten vajaatoiminnan varalta.

Imetys

Inhaloitavan siklesonidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Siklesonidin antoa imettäville naisille tulee harkita vain jos odotettu hyöty äidille ylittää mahdollisen riskin lapselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Inhaloitavalla siklesonidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on olematon.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 5 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia Alvescolla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa annosvälillä 40 – 1280 mikrogrammaa päivässä. Useimmissa tapauksissa nämä olivat lieviä eivätkä vaatineet Alvesco-hoidon keskeyttämistä.

Esiintyvyys	Melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (1/10 000 – 1/1000)	Tuntematon
Elinjärjestelmä			
Sydän		Palpitaatiot**	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu* Paha maku	Vatsakipu* Dyspepsia*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan reaktiot Antopaikan kuivuminen		
Immuunijärjestelmä		Angioedeema Yliherkkyys	
Infektiot	Sammasinfektiot*		
Hermosto	Päänsärky*		
Psyykkiset häiriöt			Psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus. aggressiivisuus, käyttäytymisen muutokset (pääasiassa lapsilla)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia Inhalaation jälkeinen yskä* Paradoksinen bronkospasmi*		
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma ja ekseema		
Verisuonisto		Hypertensio	

* Sama tai pienempi esiintyvyys verrattuna lumelääkkeeseen

** Palpitaatioita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa sellaisissa tapauksissa, kun useimmiten samanaikaisesti käytettiin muuta lääkitystä, jolla tiedetään olevan sydänvaikutuksia (esim. teofylliini tai salbutamoli).

Paradoksinen hengitysteiden supistuminen saattaa ilmaantua välittömästi lääkkeen oton jälkeen. Se on epäspesifinen akuutti reaktio kaikille inhaloitaville lääkevalmisteille, ja se saattaa liittyä vaikuttavaan aineeseen, apuaineisiin sekä moniannosinhalaattoria käytettäessä haihtumisesta johtuvaan jäähtymiseen. Vaikeissa tapauksissa tulee harkita Alvesco-hoidon lopettamista.

Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä, etenkin käytettäessä suuria annoksia pitkään. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunaisten suppressio, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden aleneminen, kaihi, glaukooma (ks. myös kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutti:

Terveet koehenkilöt sietivät 2880 mikrogramman siklesonidin kerta-annoksen hyvin.

Inhaloidun siklesonidin yliannoksen toksisten vaikutusten mahdollisuus on pieni. Akuutti yliannostus ei vaadi erityistä hoitoa.

Krooninen:

Pitkään kestäneen siklesonidihoidon (annoksella 1280 mikrogrammaa) jälkeen ei klinisiä merkkejä lisämunuaisen vajaatoiminnasta. Jos suositusannostus kuitenkin ylitetään pitkään, lisämunuaisen vajaatoiminta on mahdollinen. Lisämunuaisreservin seuranta saattaa olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: R03B A08

Siklesonidi sitoutuu pienellä affiniteetilla glukokortikoidireseptoriin. Kerran päivässä inhaloitu siklesonidi muuttuu entsyymaattisesti keuhkoissa päämetaboliitiksi (C21-des-metyylipropionyyლისiklesonidi), jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus ja jota siitä syystä pidetään aktiivisena metaboliittina.

Neljässä kliinisessä tutkimuksessa siklesonidin on todettu vähentävän yliherkkien potilaiden hengitysteiden hyperreaktiivisuutta adenosiinimonofosfaatille. Maksimaalinen teho havaittiin käytettäessä 640 mikrogramman annosta. Toisessa tutkimuksessa seitsemän päivän siklesonidiesilääkitys hillitsi merkittävästi välittömiä ja viivästyneitä reaktioita inhaloidulle allergeenille. Inhaloidun siklesonidin todettiin myös hillitsevän tulehdussolujen (eosinofiilien kokonaismäärä) ja tulehduksen välittäjien määrän lisääntymistä ysköksessä.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 7-päiväisen hoidon jälkeen 26: n aikuisen astmapotilaan plasman 24 tunnin kortisolin AUC-arvoja. Siklesonidi 320, 640 ja 1280 mikrogrammaa/vrk ei tilastollisesti merkittävästi laskenut plasman kortisolin 24 tunnin keskiarvoja ($AUC_{(0-24)}/24$ t) eikä annoksesta riippuvaa vaikutusta todettu.

Kliinisessä tutkimuksessa siklesonidia annettiin 320 mikrogrammaa /vrk tai 640 mikrogrammaa /vrk 12 viikon ajan 164 aikuisella mies- ja naispuolisella astmapotilaalla. Kosyntropiinistimulaation (1 ja 250 mikrogrammaa) jälkeen ei todettu mitään merkittäviä muutoksia plasman kortisolitasoissa lumelääkkeeseen verrattuna.

Aikuisille ja nuorille suoritetuissa lumelääkekontrolloiduissa 12 viikon kaksoissokkotutkimuksissa siklesonidin todettiin parantavan keuhkojen toimintaa mitattuna FEV₁:llä ja PEF:llä, astmaoireiden lievitymisellä ja inhaloidun beeta-2-agonistin tarpeen vähenemisellä.

12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa oli 680 vaikeaa astmaa sairastavaa potilasta, joita oli aiemmin hoidettu flutikasonipropionaatilla (500 – 1000 mikrogrammaa/vrk) tai vastaavalla. Heistä 87,3 %:lle ja 93,3 %:lle ei ilmennyt astman pahenemisvaiheita hoidon aikana, kun heille annettiin 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia. 12 viikon tutkimusjakson lopussa tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevän eron siklesonidin 160 mikrogramman ja 640 mikrogramman vuorokausiannosten välillä, kun tarkasteltiin ensimmäisen tutkimuspäivän jälkeen esiintyneitä pahenemisvaiheita: 43/339 potilasta (= 12,7 %) 160 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä ja 23/341 potilasta (6,7 %) 640 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä (riskisuhde = 0,526; p = 0,0134). Molemmilla siklesonidiannoksilla saatiin vertailukelpoiset FEV₁-arvot 12 viikon kuluttua. Hoitoon

liittyviä haittatapahtumia havaittiin 3,8 %:lla ja 5 %:lla potilaista, joille oli annettu 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia/vrk.

52 viikon tutkimuksessa 367:llä lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavalla potilaalla ei astman hoitotasapainoon kohdistuvassa vaikutuksessa todettu merkitsevää eroa suurempien siklesonidiannosten (320 tai 640 mikrogrammaa/vrk) ja pienemmän annoksen (160 mikrogrammaa/vrk) välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Siklesonidi on HFA-134a -ponneainetta ja etanolia sisältävässä liuosaerosolissa, jossa annokset, suihkevahvuudet ja systeeminen altistus ovat lineaarisessa suhteessa toisiinsa.

Imeytyminen:

Radioaktiivisesti merkityn siklesonidin suun kautta ja laskimonsisäisellä annolla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että siklesonidi ei imeydy täydellisesti suun kautta annettuna (24,5%). Siklesonidin ja sen aktiivisen metaboliitin hyötyosuus suun kautta annettuna on olematon (<0,5% siklesonidilla, <1% metaboliitilla). Gammakuvauksen perusteella keuhkodepositio on terveissä koehenkilöissä 52%. Vastaavasti aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on >50%, kun siklesonidi otetaan moniannosinhalaattorilla. Koska aktiivisen metaboliitin hyötyosuus suun kautta annettuna on <1%, inhaloidun siklesonidin nielty osuus ei vaikuta systeemiseen imeytymiseen.

Jakautuminen:

Terveissä koehenkilöissä laskimoon annetun siklesonidin jakautumisen alkuvaihe oli nopea ja sopi sen korkeaan lipofiilisyyteen. Jakautumistilavuus oli keskimäärin 2,9 l/kg. Siklesonidin seerumin kokonaispuhdistuma on nopea (keskimäärin 2,0 l/h/kg), mikä viittaa runsaaseen erittymiseen maksan kautta. Siklesonidi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin 99%:sti ja sen aktiivinen metaboliitti 98-99%:sti mikä viittaa siihen, että vapaa siklesonidi/aktiivinen metaboliitti sitoutuu melkein täydellisesti plasman proteiineihin.

Metabolia:

Siklesonidi hydrolysoituu ensisijaisesti biologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi esteraasientsyymien kautta keuhkoissa. Tutkimukset mikrosomien entsyymattisesta metaboliasta ihmisen maksassa osoittavat, että tämä yhdiste metaboloituu pääasiassa hydroksyloiduksi inaktiiviseksi metaboliiteiksi CYP3A4-katalyysin kautta. Lisäksi aktiivisen metaboliitin palautuvia lipofiilisiä rasvahappoesterin konjugaatteja on todettu keuhkoissa.

Eliminaatio:

Laskimonsisäisen tai suun kautta annon jälkeen siklesonidi poistuu ensisijaisesti ulosteisiin (67%) mikä viittaa siihen, että sappi on pääasiallinen eliminaatioreitti.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilailla:

Astmapotilaat

Siklesonidin farmakokinetiikan ei ole todettu muuttuneen lievästä astmasta kärsivissä potilaissa terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisten tietojen perusteella ikä ei vaikuta aktiivisen metaboliitin systeemiseen altistukseen.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Heikentynyt maksan toiminta saattaa vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon. Tutkimuksessa, jossa oli heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiviä maksakirroosipotilaita, todettiin suurentunut altistus aktiiviselle metaboliitille.

Koska aktiivinen metaboliitti ei poistu munuaisten kautta, tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot siklesonidista, jotka perustuvat farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tuloksiin eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa eläimillä glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (suulakihalkioita, luustopämuodostumia). Näillä eläimillä saaduilla tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmisille käytettäessä suositeltuja annoksia.

Hoitoon liittyvä vaikutus munasarjoihin (atrofia) havaittiin suurimmalla annoksella kahdessa koirilla tehdyssä 12 kuukauden tutkimuksessa. Tämä vaikutus ilmaantui systeemisillä altistuksilla, jotka olivat 5,27 – 8,34 -kertaiset verrattuna 160 µg:n päivittäisannoksilla havaittuihin altistuksiin. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

Muilla glukokortikoideilla tehdyt eläintutkimukset osoittavat, että raskauden aikana saadut farmakologiset glukokortikoidiannokset saattavat lisätä riskiä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen sekä myöhemmin aikuisiässä sydän- ja verisuonitauti- ja/tai aineenvaihduntasairausriskiä ja/tai riskiä pysyvistä muutoksista glukokortikoidireseptorien tiheydessä, neurotransmitterien vaihtumisnopeudessa ja käyttäytymisessä. Näiden tietojen merkityksestä inhaloitavaa siklesonidia saaville ihmisille ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Norfluraani (HFA-134a)
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 annosta - 1 vuotta
60 ja 120 annosta – 3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Älä altista yli 50°C lämpötiloille.
Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisikin tyhjältä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Inhalaattori käsittää alumiinista valmistetun paineilmasäiliön, johon on kiinnitetty annosventtiili, suukappale ja suojuus.

30 annosta
60 annosta
120 annosta

Sairaalapakkaukset:

10 x 30 annosta

10 x 60 annosta

10 x 120 annosta

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilaille tulee selostaa tarkkaan miten inhalaattoria käytetään oikein (ks. pakkausseloste).

Useimpien sumutemuotoisten painesäiliössä säilytettävien lääkevalmisteiden tavoin tämän lääkevalmisteen terapeuttinen vaikutus saattaa heiketä säiliön ollessa kylmä. Alvesco vapauttaa kuitenkin yhtäläisiä annoksia -10 °C–40 °C:n lämpötilassa.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Covis Pharma

Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082MA Amsterdam

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Mtnr: Alvesco 160 mikrog/annos 19859

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.06.2005/24.2.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.04.2020