

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciclesonide Orifarm 80 mikrogrammaa/annos inhalaatiosumute, liuos
Ciclesonide Orifarm 160 mikrogrammaa/annos inhalaatiosumute, liuos
Ciclesonide Orifarm 320 mikrogrammaa/annos inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 painallus (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 80, 160 tai 320 mikrogrammaa siklesonidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

1 painallus sisältää 4,7 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos

Kirkas ja väritön

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ciclesonide Orifarm on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (vähintään 12-vuotiaiden) kroonisen astman hallintaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan inhalaatiokäyttöön.

Annostus

Annostussuositus aikuisille ja nuorille:

Ciclesonide Orifarmin suositeltu annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, millä saavutetaan astman hoitotasapaino suurimmalle osalle potilaista. Vaikeaa astmaa sairastaville potilaille ja suun kautta otettavan 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 Ciclesonide Orifarm -hoidon aloittamisesta. Kun hoitotasapaino on saavutettu, Ciclesonide Orifarm -annos on titrattava yksilöllisesti pienimpään astman hyvän hoitotasapainon ylläpitämiseen tarvittavaan annokseen. Pienennetty annos, 80 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, saattaa olla joillekin potilaille tehokas ylläpitoannos.

Ciclesonide Orifarmia 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 hoitotasapainoan 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 Ciclesonide Orifarmia lyhyen jakson ajan [ks. kohta 5.1] tai suun kautta otettava kortikosteroidikuuri). Astman vaikea paheneminen tulee hoitaa normaalisti.

Ottaen huomioon potilaiden erityistarpeet, jotka johtuvat vaikeudesta painaa inhalaattoria ja hengittää sisään samanaikaisesti, voidaan Ciclesonide Orifarmin liittää AeroChamber Plus -tilajatke.

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 turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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 liuoserosoli.

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.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käytöstä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Ciclesonide Orifarmia ei ole tarkoitettu status astmaticuksen tai muiden tehohoitoa vaativien akuuttien astma-kohtausten hoitoon.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Ciclesonide Orifarmia ei ole tarkoitettu akuuttien astma-oireiden 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, luuntiheyden lasku,

kaihi ja glaukooma, sekä harvemmin erilaiset psykologiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, mm. psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Siitä syystä on tärkeää, että inhaloitava kortikosteroidiannos säädetään pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen.

Pediatriset potilaat

Inhaloitavia kortikosteroideja pitkään käyttävien lasten ja nuorten pituuden säännöllinen tarkkaileminen on suositeltavaa. Jos pituuskasvu hidastuu, hoito tulee harkita uudelleen tavoitteena inhaloitavan kortikosteroidin annoksen vähentäminen, mahdollisuuksien mukaan pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen. Lisäksi tulisi harkita potilaan ohjaamista hengitysteiden sairauksiin erikoistuneelle lastenlääkärille.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeasta maksan toiminnan heikentymisestä kärsivien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoa. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, altistus lääkeaineelle todennäköisesti suurenee, joten näitä potilaita on tarkkailtava mahdollisten systeemisten vaikutusten varalta.

Lisämunaisten vajaatoiminta

Inhaloitavan siklesonidin etujen ansiosta suun kautta otettavien steroidien tarpeen pitäisi olla mahdollisimman pieni. Potilailla, jotka siirtyvät suun kautta otettavista steroideista inhaloitavaan siklesonidiin, lisämunaisten toiminnan vajauksen riski säilyy kuitenkin varsin kauan. Tästä johtuvien oireiden mahdollisuus saattaa olla olemassa jonkin aikaa.

Saattaa olla tarpeen, että erikoislääkäri selvittää näiden potilaiden lisämunaisten vajaatoiminnan asteen ennen elektiivisiä toimenpiteitä. Hätätapauksissa (lääketieteellisissä tai kirurgisissa) ja sellaisten elektiivisten hoitotoimien yhteydessä, jotka todennäköisesti aiheuttavat stressiä, on aina huomioitava, että lisämunaisten 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 lisämunaisten kuorikerroksen toiminnanvajaudesta toipuminen saattaa viedä huomattavan pitkään.

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

Noin viikon kuluttua aloitetaan systeemisen steroidin asteittainen poistaminen vähentämällä viikoittain annoksesta 1 mg prednisolonia tai tätä vastaavasti. 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 siklesonidihoidoa ja samanaikaisesti vähentämään systeemisen steroidin käyttöä, ellei objektiivisia lisämunaisten vajaatoiminnan merkkejä ole todettavissa.

Potilaiden, jotka ovat siirtyneet pois suun kautta otettavista steroideista, ja joilla on lisämunaisten kuorikerroksen toiminnanvajausta, on pidettävä mukanaan "steroidivaroituskorttia". Siitä ilmenee, että he tarvitsevat ylimääräistä systeemistä steroidia stressitilanteissa, joita ovat astmakohtausten paheneminen, alahengitystieinfektiot, 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 ja Ciclesonide Orifarm -hoitoa voidaan jatkaa vain, jos tarkan harkinnan jälkeen odotettavissa oleva hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

On muistettava, että vaikeassa astmassa herkkyys saada hengitysteiden supistuskohouksia on suuri (ks. kohta 4.8).

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,7 mg alkoholia (etanolia) per annos. Alkoholimäärä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tietojen perusteella CYP3A4 on ihmisessä tärkein entsyymi siklesonidin aktiivisen metaboliitin M1:n metaboliin 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 nelfinaviiri) 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.

Vauvoja, 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

Ciclesonide Orifarmilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 5 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia siklesonidilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa annosvälillä 40–1 280 mikrogrammaa/vrk. Useimmissa tapauksissa nämä olivat lieviä eivätkä vaatineet Ciclesonide Orifarm -hoidon keskeyttämistä.

Esiintyvyys Elinjärjestelmä	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tunteaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Suun sieni-infektiot*		
Immuunijärjestelmä		Angioedeema Yliherkkyys	
Psykkiset häiriöt			Psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus, aggressiivisuus, käyttäytymisen muutokset (pääasiassa lapsilla)
Hermosto	Päänsärky*		
Sydän		Palpitaatiot**	
Verisuonisto		Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia Inhalaation jälkeinen yskä* Paradoksinen bronkospasmi*		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu* Paha maku	Vatsakipu* Dyspepsia*	
Iho ja ihonalainen kudος	Ekseema ja ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan reaktiot Antopaikan kuivuminen		

* Sama tai pienempi esiintyvyys verrattuna lumelääkkeeseen

** Palpitaatioita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useimmiten tapauksissa, joissa käytettiin samanaikaisesti 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 tai moniannosinhalaattoria käytettäessä haihtumisesta johtuvaan jäähtymiseen. Vaikeissa tapauksissa tulee harkita Ciclesonide Orifarm -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).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutti

Terveet koehenkilöt sietivät inhaloidun 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 1 280 mikrogrammaa) jälkeen ei havaittu kliinisiä merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta. Jos suositusannostus kuitenkin ylitetään pitkään, lisämunuaisten vajaatoiminta on mahdollinen. Lisämunuaisreservin seuranta saattaa olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: R03BA08.

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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 seitsenpäiväisen hoidon jälkeen 26 aikuisen astmapotilaan plasman 24 tunnin kortisolin AUC-arvoja. Lumelääkkeeseen verrattuna siklesonidihoido 320, 640 ja 1280 mikrogrammaa/vrk ei tilastollisesti merkitsevästi 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-arvolla ja uloshengityksen huippuvirtauksella, astmaoireiden lievittymisellä ja inhaloidun beeta-2-agonistin tarpeen vähenemisellä.

12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa oli 680 vaikeaa astmaa sairastavaa potilasta, joita oli aiemmin hoidettu flutikasonipropionaatilla (500–1 000 mikrogrammaa/vrk) tai vastaavalla. Heistä 87,3 %:lla ei ilmennyt astman pahenemisvaiheita hoidon aikana heidän saadessaan siklesonidia 160 mikrogrammaa/vrk eikä 93,3 %:lla heidän saadessaan siklesonidia 640 mikrogrammaa/vrk. 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 potilaista, jotka saivat siklesonidia 160 mikrogrammaa/vrk, ja 5 %:lla potilaista, jotka saivat 640 mikrogrammaa/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 merkityksellinen (<0,5 % siklesonidilla, <1 % metaboliitilla). Gammakuvauksen perusteella keuhkodepositio on terveissä koehenkilöissä 52 %. Vastaavasti aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on >50 %, kun siklesonidi otetaan moniannosinhalattorilla. 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-prosenttisesti ja sen aktiivinen metaboliitti 98–99-prosenttisesti, mikä viittaa siihen, että vapaa siklesonidi / aktiivinen metaboliitti sitoutuu melkein täydellisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Siklesonidi hydrolysoituu ensisijaisesti biologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi esteraasientsyymien kautta keuhkoissa. Tutkimukset mikrosomien entsyymattisesta metaboliasta ihmisen maksassa osoittavat, että tämä yhdiste metaboloituu pääasiassa hydroksyloiduiksi inaktiivisiksi 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/farmakodynaamiset suhteet

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 kärsivillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Siklesonidin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa eläimillä glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (suulakihalkioita, luustoepämuodostumia). 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 annoksella 160 mikrogrammaa/vrk 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 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Älä altista yli 50 °C:n 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.

80 mikrogramman annoksen Ciclesonide Orifarm -inhalaatiosumutteessa on vihreä suojuus.

160 mikrogramman annoksen Ciclesonide Orifarm -inhalaatiosumutteessa on violetti suojuus.

320 mikrogramman annoksen Ciclesonide Orifarm -inhalaatiosumutteessa on punainen suojuus.

Pakkauskoko: 1 inhalaattori jossa 120 annospainallusta.

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. Ciclesonide Orifarm vapauttaa kuitenkin yhtäläisiä annoksia -10–40 °C:n lämpötilassa.

Jos inhalaattori jäähtyy hyvin kylmäksi, ota se muovikotelosta ja lämmitä sitä käsissä muutamia minutteja ennen käyttöä. Älä koskaan lämmitä inhalaattoria millään muulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

80 mikrogrammaa/annos:	41905
160 mikrogrammaa/annos:	41906
320 mikrogrammaa/annos:	41907

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciclesonide Orifarm 80 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning
Ciclesonide Orifarm 160 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning
Ciclesonide Orifarm 320 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (levererad från munstycket) innehåller 80, 160 respektive 320 mikrogram ciklesonid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 dos innehåller 4,7 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning

Klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciclesonide Orifarm är avsett för underhållsbehandling av kronisk astma hos vuxna och ungdomar (från 12 år och uppåt).

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlet är endast avsett för inhalation.

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar:

Rekommenderad dos av Ciclesonide Orifarm är 160 mikrogram en gång dagligen vilket leder till astmakontroll hos de flesta patienter. Hos patienter med svår astma, och medan orala kortikosteroider trappas ned eller sätts ut, kan en högre dos med upp till 640 mikrogram/dag användas (givet som 320 mikrogram två gånger dagligen) (se avsnitt 5.1). Patienterna ska få den dos inhaled ciklesonid som är lämplig med tanke på sjukdomens svårighetsgrad. Symtomen börjar förbättras inom 24 timmar efter behandling med Ciclesonide Orifarm. När kontroll väl uppnåtts ska dosen av Ciclesonide Orifarm individualiseras och titreras till lägsta möjliga dos som krävs för att upprätthålla god astmakontroll. Dosreduktion till 80 mikrogram en gång dagligen kan vara en effektiv underhållsdos för vissa patienter.

Ciclesonide Orifarm ska helst administreras på kvällen, även om dosering av Ciclesonide Orifarm på morgonen också har visat sig vara effektivt. Slutligt avgörande om dosen ska ges på kvällen eller morgonen ska fattas av behandlande läkare.

Patienter med svår astma löper risk att få akuta attacker. Regelbunden utvärdering av astmakontroll, inklusive lungfunktionstester, ska göras hos dessa patienter. En ökande användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtom tyder på försämrad astmakontroll. Patienterna måste kontakta

läkare om behandling med kortverkande bronkdilaterare upplevs bli mindre effektiv, eller om behovet av inhalationer ökar. I denna situation ska patienterna återigen bedömas och behovet av ökad antiinflammatorisk behandling övervägas (t.ex. en högre Ciclesonide Orifarm-dos under en kort period (se avsnitt 5.1) eller en oral kortikosteroidkur). Svåra exacerbationer av astma ska behandlas på sedvanligt sätt.

För patienter med särskilda behov, t.ex. sådana som tycker att det är svårt att trycka på inhalatorn och andas in samtidigt, kan Ciclesonide Orifarm användas med en AeroChamber Plus spacer.

Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Dosen behöver inte anpassas till äldre patienter eller till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ciclesonide Orifarm för barn i åldern 0 till 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Patienten behöver instrueras om korrekt användning av inhalatorn.

Om inhalatorn är ny eller inte använts på en vecka eller mer ska tre puffar tryckas av i luften. Inhalatorn behöver inte omskakas, eftersom den innehåller en spraylösning.

Under inhalation ska patienten helst sitta eller stå och inhalatorn ska hållas upprätt, med tummen mot botten, under munstycket.

Informera patienten om att ta av skyddslocket på munstycket, placera inhalatorn i munnen, sluta läpparna kring munstycket och andas in långsamt och djupt. Under inandningen genom munnen ska överdelen på inhalatorn tryckas ned. Patienten ska därefter ta bort inhalatorn från munnen, hålla andan i ungefär 10 sekunder eller så länge som det känns bra. Patienten får inte andas ut i inhalatorn.

Slutligen ska patienten andas ut långsamt och sätta tillbaka skyddslocket på munstycket.

Munstycket ska rengöras en gång i veckan med torr pappersservett eller trasa. Inhalatorn får inte diskas eller läggas i vatten.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom alla kortikosteroider för inhalation ska Ciclesonide Orifarm ges med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos och till patienter med svamp-, virus- eller bakterieinfektion. Ciclesonide Orifarm ska endast ges om dessa tillstånd samtidigt behandlas adekvat.

Liksom alla kortikosteroider för inhalation är Ciclesonide Orifarm inte indicerat vid behandling av status astmaticsus eller andra akuta episoder av astma där intensivvård krävs.

Liksom alla kortikosteroider för inhalation är Ciclesonide Orifarm inte ämnat att lindra akuta astmasymtom där en kortverkande bronkdilaterare för inhalation krävs. Patienten ska rekommenderas att ha sådan akutmedicin tillgänglig.

Kortikosteroider för inhalation kan ge upphov till systemiska effekter, särskilt vid höga doser ordinerade för längre perioder. Sannolikheten för sådana effekter är mycket mindre än för orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter är binjrehämning, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är

därför viktigt att dosen kortikosteroider för inhalation titreras till lägsta dos vid vilken en effektiv astmakontroll bibehålls

Pediatrisk population

Barn och ungdomar som under längre tid behandlas med kortikosteroider för inhalation ska genomgå regelbundna längdkontroller. Om tillväxttakten avtar, ska behandlingen omprövas med siktet inställt på att minska dosen kortikosteroider för inhalation, om möjligt till den lägsta dos vid vilken en effektiv astmakontroll bibehålls. Det ska dessutom övervägas om patienten ska remitteras till en barnallergolog.

Nedsatt leverfunktion

Data saknas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion. En ökad exponering förväntas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska därför övervakas med avseende på potentiella systemiska effekter.

Försämrad binjurekapacitet

Fördelarna med inhalerad ciklesonid bör minska behovet av orala steroider. Patienter som överförs från orala steroider löper emellertid en kvarstående risk för försämrad binjurekapacitet under avsevärd tid efter övergången till ciklesonid för inhalation. Risken för dessa symtom kan kvarstå under någon tid.

Dessa patienter kan kräva specialistbedömning för att fastställa omfattningen av binjurens funktionsnedsättning före elektiva ingrepp. Möjligheten av en kvarstående binjrehämning ska alltid beaktas vid akuta tillstånd (medicinska eller kirurgiska) samt vid icke-akuta situationer som kan medföra stress, och behovet av lämplig kortikosteroidbehandling ska övervägas.

Överföring av patienter som behandlas med orala kortikosteroider:

Vid överföring av patienter som är beroende av orala steroider till inhalerad ciklesonid, och vid påföljande behandling, krävs särskild försiktighet. Återhämtning från nedsatt binjurebarksfunktion, orsakad av långvarig systemisk steroidbehandling, kan ta avsevärd tid.

Patienter som behandlats med systemiska steroider under långa perioder, eller i hög dos, kan ha en binjurebarkshämning. Hos dessa patienter ska binjurebarksfunktionen övervakas regelbundet och dosen systemiska steroider minskas försiktigt.

Efter ungefär en vecka påbörjas en gradvis utsättning av den systemiska steroiden genom minskning av dosen med 1 mg prednisolon per vecka eller motsvarande. För underhållsdoser av prednisolon som överskrider 10 mg dagligen kan det vara lämpligt att försiktigt genomföra större dosreduktioner med intervaller på en vecka.

Vissa patienter känner ett ospecifikt obehag under utsättningsfasen trots uppehållen eller till och med förbättrad lungfunktion. De ska uppmuntras att fortsätta med inhalerad ciklesonid och nedtrappning av den systemiska steroiden, om det inte finns objektiva tecken på binjureinsufficiens.

Patienter som överförs från orala steroider och vars binjurebarksfunktion fortfarande är nedsatt ska bära ett steroidvarningskort som visar att de behöver tillägg av systemiska steroider under perioder av stress, t.ex. förvärrade astmaattacker, luftvägsinfektioner, svårare tillstötande sjukdom, kirurgi och trauma.

När systemisk steroidbehandling ersätts med inhalationsbehandling uppdragas ibland allergier såsom allergisk rinit eller eksem, som tidigare kontrollerats med det systemiska läkemedlet.

Omedelbart efter administrering av dosen kan paradoxal bronkospasm med ökad väsende andning eller andra symtom på bronkkonstriktion inträffa. Dessa symtom ska behandlas med inhalation av kortverkande bronkdilaterare, vilket vanligtvis ger snabb lindring. Patienten ska bedömas och behandling med Ciclesonide Orifarm ska endast fortsätta om den förväntade nyttan, efter noggrant övervägande, bedöms vara större än den möjliga risken.

Korrelationen mellan astmans svårighetsgrad och allmän känslighet för akuta reaktioner i bronkerna ska beaktas (se avsnitt 4.8).

Patientens inhalationsteknik ska kontrolleras regelbundet för att säkerställa att aktiveringen av inhalatorn är synkroniserad med inandningen så att en optimal lungdeposition tillförsäkras.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas, om inte nyttan anses väga tyngre än den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller 4,7 mg alkohol (etanol) per dos. Mängden i en dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-data tyder på att CYP3A4 är det viktigaste enzymet i metabolismen av ciklesonids aktiva metabolit M1 hos människa.

I en läkemedelsinteraktionsstudie med ciklesonid och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol vid steady state, ökade exponeringen av den aktiva metaboliten M1 ca 3,5 gånger medan exponeringen av ciklesonid inte påverkades. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol och ritonavir eller nelfinavir) undvikas, om inte nyttan anses väga tyngre än den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet och graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

I djurstudier har glukokortikosteroider visat sig framkalla missbildningar (se avsnitt 5.3). Detta förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade inhalationsdoser.

Liksom vid bruk av andra glukokortikoider ska ciklesonid endast användas under graviditet om den möjliga nyttan för modern bedöms vara större än den möjliga risken för fostret. Lägsta effektiva dos ciklesonid som behövs för att upprätthålla adekvat astmakontroll ska användas.

Spädbarn till mödrar som tagit kortikosteroider under graviditeten ska observeras noga avseende hypoadrenalism.

Amning

Det är okänt om inhaled ciklesonid utsöndras i bröstmjölk. Administrering av ciklesonid till ammande kvinnor ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än den möjliga risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ciclesonide Orifarm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Cirka 5 % av patienterna upplevde biverkningar i kliniska studier med ciklesonid i dosområdet 40 till 1 280 mikrogram per dag. Till största delen var dessa lindriga och krävde inte utsättande av behandlingen med ciklesonid.

Frekvens Organsystem	Mindre vanliga (>1/1 000, <1/100)	Sällsynta (1/10 000 -1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Orala svampinfektioner*		
Immunsystemet		Angioödem Överkänslighet	
Psykiatriska tillstånd			Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendeförändringar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystem	Huvudvärk*		
Hjärtat		Palpitationer**	
Blodkärl		Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni Hosta efter inhalation* Paradoxal bronkospasm*		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar* Dålig smak i munnen	Buksmärta* Dyspepsi*	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag och eksem		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Lokala reaktioner i mun och svalg Torrhet i mun och svalg		

*Samma eller lägre incidens jämfört med placebo.

**Palpitationer observerades i kliniska studier. Sambandet är oklart eftersom fallen vanligen observerades vid samtidig medicinering med läkemedel med kända effekter på hjärtat (t.ex. teofyllin eller salbutamol).

Paradoxal bronkospasm kan uppstå omedelbart efter administrering och är en ospecifik akut reaktion mot alla inhalerade läkemedel. Reaktionen kan vara relaterad till den aktiva substansen, hjälpämnet eller avkylningen som orsakas av själva inhalationssprayen. I svåra fall ska utsättning av Ciclesonide Orifarm övervägas.

Kortikosteroider för inhalation kan ge upphov till systemiska effekter, särskilt vid höga doser under längre perioder. Till möjliga systemiska effekter hör Cushings syndrom, cushingoida drag, binjurehämning, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad benthäthet, katarakt, glaukom (se även avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut:

En singeldos på 2 880 mikrogram ciklesonid inhalerad av friska frivilliga tolererades väl. Potentialen är låg för akuta toxiska effekter efter en överdos av inhalerad ciklesonid. Efter akut överdosering finns inget behov av någon speciell behandling.

Kronisk:

Efter långvarig administrering av 1 280 mikrogram ciklesonid, sågs inga kliniska tecken på binjrehämning. Om högre doser än de rekommenderade ges under längre perioder kan dock viss grad av binjrehämning inte uteslutas. Monitorering av binjrekapaciteten kan vara nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, glukokortikoider, ATC-kod: R03BA08.

Verkningsmekanism

Ciklesonid visar låg bindningsaffinitet till glukokortikoidreceptorn. Efter oral inhalation ombildas ciklesonid enzymatiskt i lungorna till huvudmetaboliten (C21-desmetylpropionylciklesonid) som har uttalad antiinflammatorisk aktivitet och därför anses vara den aktiva metaboliten.

Klinisk effekt och säkerhet

I fyra kliniska studier har ciklesonid visats minska luftvägarnas hyperresponsivitet för adenosinmonofosfat hos hyperreaktiva patienter. Maximal effekt sågs vid dosen 640 mikrogram.

I en annan studie dämpade förbehandling med ciklesonid i sju dagar signifikant de tidiga och sena reaktionsfaserna efter provokation med inhalerat allergen. Behandling med inhalerad ciklesonid visade sig också dämpa ökningen av inflammatoriska celler (totala eosinofila) och inflammatoriska mediatorer i inducerad sputum.

En kontrollerad studie jämförde 24-timmarsplasmakortisol AUC hos 26 vuxna astmatiska patienter efter 7 dagars behandling. Jämfört med placebo ledde behandling med ciklesonid 320, 640 respektive 1 280 mikrogram/dag inte till någon statistiskt signifikant minskning av genomsnittlig 24-timmarsplasmakortisol ($AUC_{(0-24)}/24$ timmar) och inte heller kunde någon dosberoende effekt observeras.

I en klinisk studie med 164 vuxna manliga och kvinnliga astmapatienter gavs ciklesonid i doser på 320 mikrogram eller 640 mikrogram dagligen under 12 veckor. Efter stimulering med 1 och 250 mikrogram kosyntropin sågs inga signifikanta skillnader i plasmakortisolnivåer jämfört med placebo.

Dubbel-blinda placebokontrollerade studier med 12 veckors duration hos vuxna och ungdomar har visat att behandling med ciklesonid gav förbättrad lungfunktion mätt med FEV1 och PEF, förbättrad astmasymtomkontroll och minskat behov av inhalerad beta-2-agonist.

I en 12-veckors studie på 680 patienter med svår astma, som tidigare behandlats med 500-1 000 mikrogram flutikasonpropionat om dagen eller motsvarande, förblev 87,3 % respektive 93,3 % av patienterna exacerbationsfria under behandling med 160 eller 640 mikrogram ciklesonid. I slutet av den 12 veckor långa studieperioden visade resultaten statistiskt signifikant skillnad mellan dygnsdoserna 160 mikrogram och 640 mikrogram ciklesonid med avseende på förekomst av en exacerbation efter studiens första dag: 43 patienter av 339 (12,7 %) i gruppen som fick 160 mikrogram per dag och 23 patienter av 341 (6,7 %) i gruppen som fick 640 mikrogram per dag (Hazard ratio = 0,526, $p=0,0134$). De båda ciklesoniddoserna gav jämförbara FEV1-värden efter 12 veckor. Behandlingsrelaterade biverkningar observerades hos 3,8 % respektive 5 % av patienterna som behandlades med 160 eller 640 mikrogram ciklesonid om dagen.

Ytterligare en 52-veckors studie på 367 patienter med mild till måttlig astma kunde inte påvisa signifikant skillnad i effekt av högre doser av ciklesonid (320 eller 640 mikrogram per dag) jämfört med en lägre dos (160 mikrogram per dag) för astmakontroll.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ciklesonid ges i en HFA-134a drivgas och etanol som en spraylösning, som visar ett linjärt förhållande mellan olika doser, puffstyrkor och systemisk exponering.

Absorption

Studier med peroral och intravenös dosering av radioaktivt märkt ciklesonid har visat en ofullständig oral absorption (24,5 %). Den orala biologiska tillgängligheten av både ciklesonid och den aktiva metaboliten är försumbar (< 0,5 % för ciklesonid, < 1 % för metaboliten). I ett γ -scintigrafiexperiment visades att lungdepositionen är 52 % hos friska individer. I enlighet med detta värde är den systemiska biotillgängligheten av den aktiva metaboliten > 50 % när en ciklesonid dosinhalator används. Eftersom den perorala biotillgängligheten av den aktiva metaboliten är < 1 %, bidrar inte den svalda delen av inhalerad ciklesonid till systemisk absorption.

Distribution

Efter intravenös administrering till friska individer var den initiala distributionsfasen för ciklesonid snabb och jämn tack vare hög fettlöslighet. Distributionsvolymen var i genomsnitt 2,9 l/kg. Ciklesonids totala serumclearance är högt (i medeltal 2,0 l/tim/kg), vilket tyder på en hög leverextraktion. Andelen ciklesonid som binds till humana plasmaproteiner var i genomsnitt 99 %, och motsvarande siffra för metaboliten var 98-99 %. Detta tyder på en nästan fullständig bindning till plasmaproteiner av cirkulerande ciklesonid/aktiv metabolit.

Metabolism

Ciklesonid hydrolyseras främst till sin biologiskt aktiva metabolit av esterasenzymer i lungan. Studier av enzymer involverade i ytterligare nedbrytning via humana levermikrosomer visade att denna förening huvudsakligen metaboliseras till inaktiva hydroxylerade metaboliter genom CYP3A4-katalys. Dessutom upptäcktes reversibla lipofila fettsyraesterkonjugat av den aktiva metaboliten i lungan.

Eliminering

Ciklesonid utsöndras efter oral och intravenös administrering huvudsakligen via faeces (67 %), vilket indikerar att utsöndring via gallan är den viktigaste eliminationsvägen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n):

Astmatiska patienter

Ciklesonid visar inga skillnader i farmakokinetiken hos lindrigt astmatiska patienter jämfört med hos friska individer.

Äldre

Enligt populationsfarmakokinetik har ålder ingen inverkan på den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Nedsatt leverfunktion kan påverka eliminationen av kortikosteroider. I en studie som omfattade patienter med levercirros och nedsatt leverfunktion, observerades högre systemisk exponering för den aktiva metaboliten.

Eftersom den aktiva metaboliten inte utsöndras genom njurarna har studier på patienter med nedsatt njurfunktion inte utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I djurstudier avseende reproduktionstoxicitet har glukokortikosteroider visat sig framkalla missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). Dessa djurexperimentella resultat förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderad dosering.

En behandlingsrelaterad effekt på äggstockarna (atrofi) observerades vid maxdosen i två 12-månaders studier på hund. Effekten uppträdde vid systemiska exponeringar som var 5,27-8,34 gånger den exponering som konstaterats för dagsdosen 160 mikrogram. Det är inte känt i vilken mån detta fynd är relevant för människa.

Djurförsök med andra glukokortikoider har visat att prenatal exponering för farmakologiska doser av kortikosteroider kan medföra en ökad risk för intrauterin tillväxthämning, hjärtsjukdom och/eller metabolisk sjukdom i vuxen ålder och/eller permanenta förändringar i antalet glukokortikosteroidreceptorer och i neurotransmittoromsättning. Vilken relevans dessa data har för människa som ges ciclesonid genom inhalation är inte känd

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Behållaren innehåller en spraylösning. Får ej utsättas för temperaturer högre än 50 °C.

Behållaren får inte punkteras, brytas sönder eller brännas ens när den förefaller vara tom.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn består av en tryckbehållare av aluminium och är försluten med en doseringsventil, munstycke och skyddslock.

Ciclesonide Orifarm 80 mikrogram per dos inhalationsspray har ett grönt skyddslock.

Ciclesonide Orifarm 160 mikrogram per dos inhalationsspray har ett lila skyddslock.

Ciclesonide Orifarm 320 mikrogram per dos inhalationsspray har ett rött skyddslock.

Förpackningsstorlek: 1 inhalator med 120 doser.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienterna ska få noggranna instruktioner om korrekt användning av inhalatorn (se bipacksedeln).

Liksom för de flesta inhalationsläkemedel i tryckbehållare, kan den terapeutiska effekten av detta läkemedel minska när behållaren är kall. Ciclesonide Orifarm levererar emellertid en jämn dos från -10 °C till 40 °C.

Om inhalatorn blir väldigt kall ska du ta ut inhalatorn från plastbehållaren och värma den i händerna i några minuter innan användning. Använd ingenting annat för att värma upp den.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mikrogram/dos:	41905
160 mikrogram/dos:	41906
320 mikrogram/dos:	41907

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.10.2024