

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alvesco 80 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 painallus (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 80 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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan inhalaatiokäyttöön.

#### Annostus

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 sisään 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*

Alvesco-lääkkeen 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*

Potilaille 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 liuos-aerosoli.

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 lääkevalmisteiden käytöstä ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys siklesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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 astmaticuksen tai muiden tehohoitoa vaativien akuuttien astma-kohtausten hoitoon.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Alvescoa 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, 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.

### Pediatriset potilaat

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.

### Maksan vajaatoiminta

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.

### Lisämunuaisen vajaatoiminta

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

Saattaa olla tarpeen, että erikoislääkäri selvittää näiden potilaiden lisämunuaisen vajaatoiminnan asteen ennen valinnaisia toimenpiteitä. Häätätapauksissa 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 lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnanvajaudesta toipuminen saattaa viedä huomattavan pitkään.

Pitkään systeemistä steroidihoitoa tai suuriannoksista steroidihoitoa saaneet potilaat saattavat kärsiä lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnasta. Näiden potilaiden lisämunuaisen 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 lisämunuaisen vajaatoiminnan merkkejä ole todettavissa.

Potilaiden, jotka ovat siirtyneet pois suun kautta otettavista steroideista, ja joilla on lisämunuaisen 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 supistuskohotuksia 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).

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,7 mg alkoholia (etanolia) per annos. Alkoholimäärä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai viiniä. Tässä 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 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 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.

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

##### Imetys

Inhalaitavan 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**

Alvescolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn .

#### **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 Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (1/10 000 – 1/1000)	Tunte maton
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*		
Psykkiset häiriöt			Psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus, aggressiivisuus, käyttäytymisen muutokset (pääasiassa lapsilla)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia Inhalaation jälkeinen yskä* Paradoksinen bronkospasmi*		
Iho ja ihonalainen kudos	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).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 kliinisiä 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

#### Vaikutusmekanismi

Siklesonidi sitoutuu pienellä affiniteetilla glukokortikoidireseptoriin. Kerran päivässä inhaloitu siklesonidi muuttuu entsyymaattisesti keuhkoissa päämetaboliitiksi (C21-des-metyylipropionyyliklesonidi), 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 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 FEV<sub>1</sub>: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 FEV<sub>1</sub>-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.

### Biotransformaatio

Siklesonidi hydrolysoituu ensisijaisesti biologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi esteraasientsyymien kautta keuhkoissa. Tutkimukset mikrosomien entsyymaattisesta metaboliitista 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 kärsiville potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Siklesonidin farmakologiasta 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 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 pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

30 annosta  
60 annosta  
120 annosta

Kaikkia pakkauskokoja 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)**

19858

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.06.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.03.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alvesco 80 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (levererad från munstycket) innehåller 80 mikrogram ciklesonid.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

1 dos innehåller 4,7 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning

Klar och färglös

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Alvesco 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 Alvesco 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 behandlingsstart med Alvesco. När kontroll väl uppnåtts ska dosen av Alvesco 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.

Alvesco bör helst administreras på kvällen, även om dosering av Alvesco på morgonen också har visat sig vara effektivt. Slutligt avgörande om dosen ska ges på kvällen eller morgonen bör 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 bör patienterna återigen bedömas och behovet av ökad

antiinflammatorisk behandling övervägas (t.ex. en högre Alvesco-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 Alvesco 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 Alvesco för barn under 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 ciklesonid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Liksom alla kortikosteroider för inhalation är Alvesco inte indicerat vid behandling av *status asthmaticus* eller andra akuta episoder av astma där intensivvård krävs.

Liksom alla kortikosteroider för inhalation är Alvesco 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. Förekomsten av sådana effekter är dock betydligt mer sällsynt än för orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter är binjurehämmning, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bëntäthet, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggressivitet (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att dosen kortikosteroider för inhalation titreras till lägsta dos vid vilken en effektiv astmakontroll bibehålls.

#### Pediatrisk population

Regelbundna långdkontroller rekommenderas för barn och ungdomar som under längre tid behandlas med kortikosteroider för inhalation. Om tillväxttakten avtar, bör 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 bör dessutom övervägas om patienten ska remitteras till en barnläkare specialiserad på lungsjukdomar.

#### 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 inhaled ciklesonid bör minska behovet av orala steroider till ett minimum. 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 bör alltid beaktas i nödsituationer och vid sådana elektiva ingrepp som sannolikt medför stress, och behovet av lämplig kortikosteroidbehandling bör övervägas.

#### Överföring av patienter som behandlas med orala kortikosteroider:

Vid överföring av patienter som är beroende av orala steroider till inhaled ciklesonid, och vid påföljande behandling, krävs särskild försiktighet eftersom återhämtningen 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 bör binjurebarksfunktionen övervakas regelbundet och dosen systemiska steroider minskas försiktigt.

Efter ungefär en vecka påbörjas en gradvis utsättning av den systemiska steroiden genom en 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 inhaled ciklesonid och samtidig 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, trauma etc.

När systemisk steroidbehandling ersätts med inhalationsbehandling uppdagas 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 Alvesco 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 bör kontrolleras regelbundet för att säkerställa att aktiveringen av inhalatorn är synkroniserad med inandningen så att en optimal lungdeposition försäkras.

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 studie där ciklesonid och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gavs samtidigt vid steady state, ökade exponeringen för den aktiva metaboliten M1 ca 3,5 gånger medan exponeringen för ciklesonid inte påverkades. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol 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 vara sannolikt hos människa vid rekommenderade inhalationsdoser.

Liksom vid bruk av andra glukokortikoider bör 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 inhalerad ciklesonid utsöndras i bröstmjolk från människa. 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**

Alvesco 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 Alvesco inom dosområdet 40 till 1280 mikrogram per dag. Till största delen var dessa lindriga och krävde inte utsättande av behandlingen med Alvesco.

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

\*Samma eller lägre incidens jämfört med placebo.

\*\*Palpitationer observerades i kliniska studier i fall där patienten oftast samtidigt medicinerades 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, hjälpämnen eller avkylningen som orsakas av själva avdunstningen från flerdosinhalationssprayen. I svåra fall ska utsättning av Alvesco 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, binjrehämning, hämning av längdtillväxten hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea.

## 4.9 Överdoser

### Akut:

En singeldos på 2880 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 1280 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 luftvägssjukdoma, inhalationer; glukokortikoider, ATC-kod: R03BA08

#### Verkningsmekanism

Ciklesonid visar låg bindingsaffinitet till glukokortikoidreceptorn. Efter oral inhalation en gång dagligen 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 överkänsliga 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 inhalerad allergen. Behandling med inhalerad ciklesonid visade sig också dämpa ökningen av inflammatoriska celler (totalmängd eosinofiler) och inflammatoriska mediatorer i sputum.

En kontrollerad studie jämförde AUC för 24-timmars plasmakortisol hos 26 vuxna astmatiska patienter efter 7 dagars behandling. Jämfört med placebo ledde behandling med ciklesonid 320, 640 respektive 1280 mikrogram/dag inte till någon statistiskt signifikant minskning av genomsnittlig 24-timmars plasmakortisol ( $AUC_{(0-24)}/24$  timmar), och ingen dosberoende effekt kunde heller 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 cosyntropin sågs inga signifikanta skillnader i plasmakortisolnivåerna 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 FEV<sub>1</sub> och PEF, lindrigare astmasymtom och minskat behov av inhalerad beta-2-agonist.

I en 12-veckors studie på 680 patienter med svår astma, som tidigare behandlats med 500 - 1000 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 studieperioden på 12 veckor 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 (riskkvot = 0,526, p = 0,0134). De båda ciklesoniddoserna gav jämförbara FEV<sub>1</sub>-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 som en spraylösning med HFA-134a drivgas och etanol, 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 dess aktiva metabolit är försumbar (< 0,5 % för ciklesonid, < 1 % för metaboliten). I ett  $\gamma$ -scintigrafiexperiment visades att lungdepositionen är 52 % hos friska individer. I enlighet med detta värde är den systemiska biotillgängligheten av den aktiva metaboliten > 50 % då ciklesonid administreras via dosinhalator. 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 i linje med dess höga lipofilitet. 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 den aktiva metaboliten var 98–99 %, vilket 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 lungorna.

### Eliminering

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

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

#### *Astmatiska patienter*

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

#### *Äldre patienter*

Enligt populationsfarmakokinetiska data har åldern 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, hjärt- och kärlsjukdom och/eller metabolisk sjukdom i vuxen ålder och/eller risk för permanenta förändringar i antalet glukokortikosteroidreceptorer och i neurotransmittoromsättning och -funktion. Vilken relevans dessa data har för människa som ges ciklesonid 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**

Inhalator med 30 doser: 1 år  
Inhalator med 60 eller 120 doser: 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 som är försluten med en doseringsventil, ett munstycke och skyddslock.

30 doser  
60 doser  
120 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Patienterna bör 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. Alvesco levererar emellertid en jämn dos från –10°C till 40°C.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Covis Pharma Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082MA Amsterdam  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

19858

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 07.06.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 24.2.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.03.2022