CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alvesco 80, 80 mikrogramy/dawkę inhalacyjną; aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (dostarczana przez ustnik inhalatora) zawiera 80 mikrogramów cyklezonidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1 dawka zawiera 4,7 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór

Przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alvesco jest wskazany w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży:

Zalecana dawka produktu leczniczego Alvesco wynosi 160 mikrogramów raz na dobę, a nasilenie objawów zmniejsza się w ciągu 24 godzin po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Alvesco. Zwiększenie dawki do 640 mikrogramów na dobę (podawanej w dawkach po 320 mikrogramów dwa razy na dobę) może być korzystne dla niektórych pacjentów z ciężką astmą. Niemniej jednak, dawka wynosząca 160 mikrogramów na dobę zapewnia odpowiednią kontrolę astmy u większości pacjentów (patrz punkt 5.1). Dlatego większe dawki należy podawać wyłącznie w przypadku stwierdzenia dodatkowej korzyści klinicznej u regularnie monitorowanych pacjentów. Po uzyskaniu kontroli należy indywidualnie dobrać dawkę produktu leczniczego Alvesco i stopniowo ją zmniejszać aż do ustalenia minimalnej dawki niezbędnej do utrzymania skutecznej kontroli astmy. Dawka zmniejszona do 80 mikrogramów raz na dobę może u niektórych pacjentów stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą.

Alvesco najlepiej stosować wieczorem, jednak wykazano, że skuteczne jest także przyjmowanie produktu leczniczego Alvesco rano. Ostateczną decyzję dotyczącą stosowania produktu leczniczego rano lub wieczorem należy pozostawić lekarzowi.

U pacjentów z ciężką astmą istnieje ryzyko nagłych napadów astmy. Należy u nich dokonywać systematycznej oceny kontroli astmy, w tym wykonywać badania czynności płuc. Zwiększenie

częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. Jeśli pacjenci stwierdzają, że leczenie stosowanymi doraźnie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest mniej skuteczne lub, że wymagają więcej inhalacji niż zwykle, powinni zwrócić się o pomoc do lekarza. W takim przypadku należy dokonać ponownej oceny stanu pacjenta i rozważyć potrzebę zwiększenia dawki leków przeciwzapalnych (np. stosowanie większej dawki produktu leczniczego Alvesco przez krótki okres [patrz punkt 5.1] lub podanie kortykosteroidów doustnie). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć według ogólnie przyjętych zasad.

W szczególnych przypadkach, jak np. trudności z jednoczesnym uruchomieniem inhalatora i wykonaniem wdechu, produkt leczniczy Alvesco można stosować przy użyciu komory przedłużającej (spejsera) AeroChamber Plus.

Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież
Nie zostało jeszcze ustalone bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku Alvesco u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
Brak jest wystarczających danych.
Sposób podawania
Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem.
Jeśli inhalator jest nowy lub nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy trzy dawki leku uwolnić „w powietrze". Wstrząsanie inhalatorem nie jest konieczne, ponieważ zawiera on roztwór aerozolowy.
W trakcie inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać, trzymając inhalator pionowo, z kciukiem na podstawie poniżej ustnika.
Należy wytłumaczyć pacjentowi, żeby zdjął osłonę z ustnika inhalatora, umieścił ustnik w ustach, zamknął wargi wokół ustnika i wykonał powoli głęboki wdech. W czasie wykonywania wdechu przez usta należy nacisnąć górną część inhalatora. Następnie pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak jest to możliwe. Pacjent nie powinien wydychać powietrza do inhalatora. Następnie pacjent powinien wykonać powolny wydech oraz umieścić osłonę na ustniku. Ustnik inhalatora należy raz w tygodniu czyścić suchą chusteczką lub tkaniną. Inhalatora nie wolno myć ani wkładać do wody.

Instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cyklezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów wziewnych, Alvesco należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc, z zakażeniami grzybiczymi, wirusowymi lub bakteryjnymi, pod warunkiem ich prawidłowego leczenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów wziewnych, produkt leczniczy Alvesco nie jest wskazany w leczeniu stanu astmatycznego lub innego nagłego nasilenia objawów astmy, w przypadku których wymagane jest intensywne leczenie.

Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów wziewnych, produkt leczniczy Alvesco nie jest przeznaczony do łagodzenia napadów astmy, w których konieczne jest zastosowanie wziewne krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Należy zalecić pacjentom, aby mieli przy sobie lek przeznaczony do stosowania doraźnie, w razie potrzeby.

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, szczególnie gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż w przypadku podawania kortykosteroidów doustnie. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej występujące zmiany psychologiczne lub w zachowaniu w tym wzmożona aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). Z tego względu ważne jest, aby ustalić najmniejszą dawkę podtrzymującą wziewnego kortykosteroidu pozwalającą na skuteczną kontrolę astmy.

Zaburzenia wzroku
W przypadku stosowania glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub miejscowo mogą być zgłaszane zaburzenia wzroku. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie, jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn, w tym między innymi zaćmy, jaskry lub rzadkich chorób, np. centralnej surowiczej retinopatii (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), które zgłaszano po zastosowaniu glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub miejscowo.

Dzieci i młodzież
Zalecane jest regularne kontrolowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, długotrwale leczonych wziewnymi kortykosteroidami. Jeśli nastąpiło spowolnienie wzrostu, należy dokonać ponownej oceny terapii w celu zmniejszenia dawki wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe do najmniejszej dawki pozwalającej na utrzymanie kontroli astmy na zadawalającym poziomie. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry specjalizującego się w chorobach układu oddechowego.

Zaburzenia czynności wątroby
Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby można spodziewać się zwiększonej ekspozycji na lek, dlatego też takich pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich działania ogólnoustrojowe.

Upośledzenie czynności nadnerczy
Korzyści ze stosowania wziewnego cyklezonidu zmniejszają potrzebę leczenia steroidami doustnie. Jednak u pacjentów po zmianie leczenia doustnymi steroidami na wziewny cyklezonid przez dłuższy czas utrzymuje się ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Możliwość wystąpienia związanych z tym objawów może utrzymywać się przez pewien okres.

Pacjenci z tej grupy mogą wymagać specjalistycznej konsultacji w celu ustalenia stopnia wydolności nadnerczy przed planowym zabiegiem chirurgicznym. W sytuacjach nagłych wymagających interwencji medycznej (w tym chirurgicznej) oraz w przypadku sytuacji obciążających organizm należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia niewydolności nadnerczy i rozważyć podjęcie stosownego leczenia kortykosteroidami.

Zmiana leczenia u pacjentów stosujących kortykosteroidy doustnie:

Zmiana leczenia u pacjentów stosujących steroidy doustnie na wziewny cyklezonid oraz dalsze postępowanie w tej grupie osób wymaga szczególnej ostrożności, ponieważ przywrócenie czynności kory nadnerczy zaburzonej w wyniku długotrwałego leczenia steroidem podawanym ogólnie może wymagać dłuższego czasu.

U pacjentów, którzy byli długotrwale leczeni steroidami podawanymi ogólnie lub dużymi dawkami tych leków, może dojść do niewydolności kory nadnerczy. U tych pacjentów należy systematycznie monitorować czynność kory nadnerczy, a dawkę steroidu podawanego ogólnie należy zmniejszać z zachowaniem ostrożności.

Po około tygodniu stosowania leczenia wziewnego rozpoczyna się stopniowe odstawianie steroidu podawanego ogólnie; dawka jest zmniejszana o 1 mg prednizolonu na tydzień lub o dawkę

równoważną. Gdy dawki podtrzymujące prednizolonu są większe niż 10 mg na dobę, właściwe może być większe zmniejszenie dawki w odstępach tygodniowych, z zachowaniem ostrożności.

W okresie odstawiania doustnego steroidu, u niektórych pacjentów występują niespecyficzne objawy ogólne, pomimo utrzymania lub nawet poprawy czynności układu oddechowego. Tych pacjentów należy zachęcać do kontynuowania stosowania wziewnego cyklezonidu oraz do odstawiania steroidu podawanego ogólnie, chyba, że wystąpią obiektywne objawy niewydolności nadnerczy.

Jeśli u pacjentów, u których dokonuje się zmiany leczenia steroidami doustnymi nadal występują objawy niewydolności kory nadnerczy, powinni oni mieć przy sobie kartę zawierającą ostrzeżenie dotyczące steroidów, wskazującą na potrzebę dodatkowego podania steroidów o działaniu ogólnym w przypadku stresu, np. nasilenia napadów astmy, zakażeń w obrębie klatki piersiowej, poważnych współistniejących chorób, zabiegu chirurgicznego, urazu itp.

Zastąpienie leczenia steroidem stosowanym ogólnie leczeniem steroidem wziewnym niekiedy powoduje ujawnienie się chorób alergicznych, takich jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa czy wyprysk, które były dotychczas kontrolowane za pomocą leku o działaniu ogólnoustrojowym.

Paradoksalny skurcz oskrzeli ze współistniejącym natychmiastowym nasileniem świstów lub innych objawów skurczu oskrzeli po zastosowaniu produktu leczniczego należy leczyć krótko działającymi, wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela, które zazwyczaj szybko przynoszą poprawę. Należy dokonać oceny stanu pacjenta, a leczenie produktem leczniczym Alvesco można kontynuować wyłącznie wtedy, gdy po dokładnym rozważeniu przewidywane korzyści są większe od możliwego ryzyka. Należy pamiętać o zależności między nasileniem astmy a ogólną podatnością na występowanie ostrych reakcji oskrzeli (patrz punkt 4.8).

W celu zapewnienia najkorzystniejszej depozycji leku w płucach należy systematycznie kontrolować sposób wykonywania inhalacji przez pacjenta, aby upewnić się, że uruchomienie inhalatora jest zsynchronizowane z wdechem.

Należy unikać leczenia skojarzonego z ketokonazolem lub innym silnym inhibitorem CYP3A4, chyba że korzyści z takiego leczenia przeważają nad zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

Ten lek zawiera 4,7 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce . Ilość alkoholu w każdej dawce tego leku jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badań *in vitro* wskazują, że CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za przekształcenie aktywnego metabolitu cyklezonidu M1 u ludzi.

W badaniach interakcji leków, w stanie stacjonarnym z cyklezonidem i ketokonazolem jako silnym inhibitorem CYP3A4, stężenie czynnego metabolitu M1 zwiększyło się o około 3,5-razy, zaś stężenie cyklezonidu nie uległo zmianie. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, produktów zawierających kobicystat, rytonawir lub nelfinawir), chyba że korzyści z takiego leczenia przeważają nad zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów, w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność i ciąża

Brak odpowiednich i kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że glikokortykosteroidy wywołują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Nie odnosi się to jednak do ludzi przyjmujących zalecane dawki wziewne.

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, cyklezonid może być stosowany podczas ciąży jedynie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu. Do podtrzymania kontroli astmy należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę cyklezonidu.

Niemowlęta urodzone przez matki, które otrzymywały kortykosteroidy podczas ciąży, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedoczynność nadnerczy.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy podawany wziewnie cyklezonid przenika do mleka kobiecego. Stosowanie cyklezonidu u kobiet karmiących piersią można rozważyć jedynie w przypadkach, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają możliwe ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Alvesco nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Alvesco w dawce od 40 do 1280 mikrogramów na dobę u około 5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. W większości przypadków działania te były łagodne i nie było konieczne przerwanie leczenia produktem leczniczym Alvesco.

Częstość występowania / **Klasyfikacja układów i narządów**	**Niezbyt często (>1/1 000, <1/100)**	**Rzadko (>1/10 000, < 1/1 000)**	**Czestość nieznana**
Zaburzenia serca		Kołatanie serca**	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty* Nieprzyjemny smak	Ból brzucha* Dyspepsja*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania Suchość w miejscu podania		
Zaburzenia układu immunologicznego		Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje grzybicze jamy ustnej*		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*		
Zaburzenia psychiczne			Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Lęk Depresja Agresja Zmiany w zachowaniu (szczególnie u dzieci)

Częstość występowania / Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często (>1/1 000, <1/100)	Rzadko (>1/10 000, < 1/1 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia Kaszel po inhalacji* Paradoksalny skurcz oskrzeli*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk i wysypka		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie, niewyraźne widzenie (patrz także punkt 4.4)

* Zbliżona lub mniejsza częstość występowania w porównaniu do placebo.
** Obserwowane w badaniach klinicznych kołatanie serca w większości przypadków wynikało z jednoczesnego stosowania leków o znanym wpływie na serce (np. teofilina lub salbutamol).

Paradoksalny skurcz oskrzeli może wystąpić natychmiast po przyjęciu produktu leczniczego. Jest to nieswoista, nagła reakcja występująca w przypadku wszystkich produktów leczniczych podawanych wziewnie, która może być wywołana przez substancję czynną, substancję pomocniczą lub strumień zimnego aerozolu w przypadku inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem. W ciężkich przypadkach należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Alvesco.

Mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe wziewnych kortykosteroidów, szczególnie gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, zespół cushingoidalny, niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę (patrz też punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostre:
Przyjęcie wziewnie cyklezonidu w pojedynczej dawce 2 880 mikrogramów przez zdrowych ochotników było dobrze tolerowane.
Możliwość wystąpienia ostrego działania toksycznego po przedawkowaniu wziewnego cyklezonidu jest niewielka. Po ostrym przedawkowaniu nie jest konieczne podjęcie specjalnego leczenia.

Przewlekłe:
Po podawaniu cyklezonidu w dawce 1 280 mikrogramów przez dłuższy okres nie obserwowano klinicznych objawów niewydolności nadnerczy. Jednak w przypadku stosowania przez dłuższy okres dawek większych niż zalecane nie można wykluczyć wystąpienia pewnego stopnia zahamowania czynności nadnerczy. Może być konieczne kontrolowanie rezerwy czynnościowej nadnerczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy podawane wziewnie, kod ATC: R03B A08

Mechanizm działania
Cyklezonid wykazuje małe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Cyklezonid podany wziewnie ulega konwersji enzymatycznej w płucach do głównego metabolitu (C21-demetylopropionylo-cyklezonidu), który wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne i dlatego jest uważany za czynny metabolit.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W czterech badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli cyklezonid zmniejsza reakcję dróg oddechowych na monofosforan adenozyny, maksymalne działanie zaobserwowano po dawce 640 mikrogramów. W innym badaniu wykazano, że wcześniejsze podawanie cyklezonidu przez 7 dni znacząco osłabiło wczesną i późną fazę reakcji na alergen we wziewnej próbie prowokacyjnej. Wykazano również, że leczenie wziewnym cyklezonidem zmniejszało napływ komórek zapalnych (całkowitą liczbę eozynofilów) oraz zawartość mediatorów zapalnych w plwocinie indukowanej.

W badaniu z zastosowaniem grupy porównawczej po 7 dniach leczenia porównano pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kortyzolu w osoczu od czasu w ciągu 24 godzin (ang. *24-hour plasma cortisol AUC*) u 26 dorosłych pacjentów chorych na astmę oskrzelową. W porównaniu z placebo w grupie leczonej cyklezonidem w dawce 320, 640 i 1280 mikrogramów na dobę średnia wartość stężenia kortyzolu w osoczu w ciągu 24 godzin (AUC(0-24)/24 godziny) nie była istotnie statystycznie mniejsza, nie stwierdzono również zależności od dawki.

W badaniu klinicznym z udziałem 164 dorosłych mężczyzn i kobiet chorych na astmę oskrzelową podawano cyklezonid w dawkach 320 mikrogramów lub 640 mikrogramów na dobę przez 12 tygodni. W teście stymulacji z zastosowaniem kosyntropiny w dawce 1 mikrogram i 250 mikrogramów nie odnotowano znaczących zmian stężenia kortyzolu w osoczu w porównaniu do placebo.

W badaniach prowadzonych u dorosłych i młodzieży metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, trwających 12 tygodni wykazano, że leczenie cyklezonidem powodowało poprawę czynności płuc, ocenianą na podstawie wskaźnika FEV_1 oraz szczytowego przepływu wydechowego, poprawę kontroli objawów astmy oraz zmniejszenie potrzeby stosowania wziewnych beta-2 mimetyków.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem 680 pacjentów z ciężką astmą, leczonych wcześniej 500 do 1000 mikrogramów propionianu flutykazonu na dobę lub odpowiednika, nie stwierdzono zaostrzenia objawów w trakcie leczenia cyklezonidem w dawkach 160 lub 640 mikrogramów, odpowiednio u 87,3% i 93,3% pacjentów. Po zakończeniu 12-tygodniowego okresu badania wyniki wykazały statystycznie znamienną różnicę pomiędzy dawką 160 mikrogramów a dawką 640 mikrogramów cyklezonidu na dobę w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń objawów po pierwszym dniu badania. U pacjentów leczonych cyklezonidem w dawce 160 mikrogramów na dobę zaostrzenie objawów wystąpiło u 43 z 339 (= 12,7%) pacjentów, natomiast u pacjentów leczonych cyklezonidem w dawce 640 mikrogramów na dobę u 23 z 341 (6,7%) pacjentów (współczynnik ryzyka względnego = 0,526; p= 0,0134). Obie dawki cyklezonidu powodowały porównywalną poprawę wartości FEV_1 w ciągu 12 tygodni. Działania niepożądane zależne od dawki zaobserwowano u 3,8% i 5% pacjentów leczonych cyklezonidem w dawce odpowiednio 160 lub 640 mikrogramów na dobę.

W kolejnym 52-tygodniowym badaniu z udziałem 367 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą, wcześniej leczonych propionianem flutykazonu w dawce 200-1000 mikrogramów, nie wykazano istotnej różnicy w działaniu większych dawek cyklezonidu (320 lub 640 mikrogramów na dobę) w porównaniu z mniejszą dawką (160 mikrogramów na dobę) w odniesieniu do kontroli astmy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyklezonid jest zawieszony w nośniku HFA-134a i etanolu w postaci roztworu aerozolowego, który wykazuje liniową zależność między różnymi dawkami, dawką przypadającą na jedno uruchomienie inhalatora i ekspozycją ogólnoustrojową.

Wchłanianie
Badania z podawanym doustnie i dożylnie cyklezonidem znakowanym izotopem radioaktywnym wykazały niecałkowite wchłanianie leku po podaniu doustnym (24,5%). Dostępność biologiczna cyklezonidu i jego czynnego metabolitu po podaniu doustnym jest nieistotna (< 0,5% dla cyklezonidu, < 1% dla metabolitu). Na podstawie badania z użyciem scyntygrafii γ wykazano, że depozycja leku w płucach u zdrowych osób wynosi 52%. Zgodnie z tym wynikiem w badaniu z zastosowaniem cyklezonidu podawanego z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem wykazano, że ogólnoustrojowa dostępność biologiczna czynnego metabolitu wynosi > 50%. Ponieważ dostępność biologiczna czynnego metabolitu po podaniu leku doustnie wynosi < 1%, dawka cyklezonidu przyjmowanego wziewnie, która zostaje połknięta, nie zwiększa dawki wchłoniętej ogólnie.

Dystrybucja
Po podaniu cyklezonidu dożylnie osobom zdrowym początkowa faza dystrybucji cyklezonidu jest szybka i zgodna z jego dużą lipofilnością. Objętość dystrybucji wynosi średnio 2,9 l/kg. Całkowity klirens cyklezonidu z surowicy jest duży (średnio 2,0 l/h/kg), co wskazuje na efektywny wychwyt leku przez wątrobę. Odsetek dawki cyklezonidu związanego z białkami osocza u ludzi wynosi średnio 99%, natomiast w przypadku czynnego metabolitu wartość ta wynosi 98–99%, co wskazuje na niemal całkowite wiązanie się cyklezonidu i czynnego metabolitu znajdujących się we krwi z białkami osocza.

Metabolizm
Cyklezonid jest głównie hydrolizowany do biologicznie czynnego metabolitu z udziałem esteraz znajdujących się w płucach. Badania innych enzymów biorących udział w dalszym metabolizowaniu leku w mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że związek ten jest metabolizowany głównie do nieaktywnych metabolitów hydroksylowych z udziałem izoenzymu CYP3A4. Ponadto w płucach były wykrywane lipofilne estry będące produktami odwracalnej koniugacji czynnego metabolitu z kwasami tłuszczowymi.

Eliminacja
Po podaniu doustnym i dożylnym cyklezonid jest wydalany głównie z kałem (67%), co wskazuje, że wydalanie z żółcią jest główną drogą eliminacji.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:
Pacjenci chorzy na astmę oskrzelową
Cyklezonid nie wykazuje zmian właściwości farmakokinetycznych u pacjentów chorych na łagodną astmę w porównaniu do osób zdrowych.

Osoby w podeszłym wieku
Z danych farmakokinetycznych wynika, że wiek nie ma wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na czynny metabolit.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
Osłabiona czynność wątroby może wpływać na wydalanie kortykosteroidów. W badaniu z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby w przebiegu marskości wątroby obserwowano większe stężenie czynnego metabolitu.

Ponieważ czynny metabolit nie jest wydalany przez nerki, nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące stosowania cyklezonidu, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano, że glikokortykosteroidy wywołują wady rozwojowe (rozszczep podniebienia, zniekształcenia rozwojowe kości). Jednak wydaje się, że wyniki powyższych badań na zwierzętach nie mają znaczenia dla ludzi stosujących zalecane dawki.

Zależny od dawki wpływ na jajniki (atrofia) był obserwowany po podaniu największej dawki w dwóch 12-miesięcznych badaniach na psach. Efekt ten występował przy ogólnoustrojowej ekspozycji 5,27 – 8,34 razy większej, niż ekspozycja obserwowana przy dawce 160 µg na dobę. Znaczenie tych danych w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem innych glikokortykosteroidów wykazały, że podawanie dawek farmakologicznych glikokortykosteroidów w czasie ciąży może zwiększyć ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego, w wieku dorosłym wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) metabolicznych i (lub) trwałych zmian w gęstości receptorów glikokortykosteroidowych, obrocie neuroprzekaźników i zachowaniu. Znaczenie tych danych dla ludzi stosujących cyklezonid wziewnie nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran (HFA-134a)
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 odmierzonych dawek inhalacyjnych - 1 rok
60 i 120 odmierzonych dawek inhalacyjnych - 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania.

Pojemnik zawiera roztwór pod ciśnieniem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 50°C.

Pojemnika nie należy przekłuwać, uszkadzać lub palić, nawet gdy wydaje się pusty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowy pojemnik zamknięty zaworem dozującym, zaopatrzony w ustnik z HDPE i nasadkę z HDPE, w tekturowym pudełku.

30 odmierzonych dawek inhalacyjnych
60 odmierzonych dawek inhalacyjnych
120 odmierzonych dawek inhalacyjnych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy dokładnie pouczyć pacjenta o właściwym używaniu inhalatora (patrz Ulotka dla pacjenta).

Jak w przypadku wszystkich wziewnych produktów leczniczych w postaci aerozolu, skuteczność tego produktu leczniczego może być zmniejszona, gdy pojemnik jest zimny. Jednakże, Alvesco dostarcza stałą dawkę substancji czynnej w zakresie temperatur od -10°C do 40°C.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Azurity Pharmaceuticals Ireland Ltd.
The Observatory
7-11 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 VC42
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11230

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 kwietnia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO