POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alvesco 160 mikrogramov/odmerek inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vpih (odmerek iz ustnika) vsebuje 160 mikrogramov ciklezonida.

Pomožna snov z znanim učinkom:
En vpih vsebuje 4,7 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alvesco je indicirano za zdravljenje za nadzor kronične astme pri odraslih in mladostnikih (starejših od 12 let).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo se uporablja samo za inhaliranje.

Odmerjanje

Priporočeni odmerki za odrasle in mladostnike:

Priporočeni odmerek Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom je 160 mikrogramov enkrat na dan, kar pri večini bolnikov vodi do obvladovanja astme. Pri nekaterih bolnikih s hudo obliko astme se lahko ob jemanju manjšega odmerka ali prenehanju peroralnega jemanja kortikosteroidov uporabijo večji odmerki do 640 mikrogramov na dan (odmerjen dvakrat na dan po 320 mikrogramov) (glejte poglavje 5.1). Bolnikom je treba dati inhalacijski odmerek ciklezonida glede na resnost njihove bolezni. Simptomi se začnejo izboljševati v roku 24 ur po zdravljenju z zdravilom Alvesco. Ko je nadzor astme dosežen, je treba odmerek zdravila Alvesco individualno prilagoditi in titrirati do najmanjšega odmerka, potrebnega za vzdrževanje ustreznega nadzora astme. Zmanjšanje odmerka na 80 mikrogramov enkrat na dan je za nekatere bolnike lahko učinkovit vzdrževalni odmerek.

Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom naj bi se uporabljala zvečer, čeprav je dokazano, da je tudi jutranje odmerjanje Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom učinkovito. Končna odločitev o jutranjem ali večernem odmerjanju je prepuščena zdravniku.

Bolniki s hudo astmo so izpostavljeni tveganju akutnih napadov, zato je potrebno redno ocenjevati nadzor astme, vključno s preiskavami pljučne funkcije. Pogostejša uporaba bronhodilatatorjev s kratkotrajnim delovanjem za lajšanje simptomov astme kaže na poslabšanje nadzora astme. Če bolnik

ugotovi, da se je učinkovitost lajšanja simptomov z bronhodilatatorjem s kratkotrajnim delovanjem zmanjšala, ali da potrebuje več inhalacij kot običajno, mora poiskati zdravniško pomoč. V takem primeru je potrebno znova oceniti stanje bolnika in presoditi o potrebi po intenzivnejšem protivnetnem zdravljenju (npr. višji odmerki Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom za kratko obdobje [glejte poglavje 5.1] ali zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi). Huda poslabšanja astme je treba zdraviti na običajen način.

Da bi se zadovoljile posebne potrebe bolnika, kot so težave pri sprožitvi inhalatorja in hkratnem vdihu, se Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom lahko uporablja z nastavkom AeroChamber Plus.

Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic ali jeter
Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Alvesco pri otrocih, starih do 12 let še nista bili dokazani.
Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila
Bolnika je treba poučiti o pravilni uporabi inhalatorja.
Če je inhalator nov ali ni bil uporabljen teden ali več, je treba raztopino trikrat razpršiti v zrak. Ker je to aerosolna raztopina, je ni treba pretresti.
Zaželeno je, da bolnik med inhaliranjem stoji ali sedi, inhalator mora držati pokonci s palcem na dnu pod ustnikom.
Bolniku naročite, naj odstrani pokrovček ustnika, položi inhalator v usta, ga objame z ustnicami ter počasi in globoko vdihne. Med vdihovanjem skozi usta mora bolnik pritisniti na vrhnji del inhalatorja. Nato mora vzeti inhalator iz ust in zadržati dih za približno 10 sekund ali dokler zadrževanje diha ne postane neprijetno. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator. Na koncu mora počasi izdihniti in znova namestiti pokrovček ustnika.
Ustnik je treba tedensko očistiti s suho tkanino ali krpico. Inhalatorja se ne sme prati ali dajati v vodo.

Za navodila glede uporabe zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide, je potrebno uporabljati Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi, virusnimi ali bakterijskimi okužbami in to le, če so ti bolniki ustrezno zdravljeni.

Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide, Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom ni indicirana za zdravljenje astmatičnega statusa ali drugih akutnih epizod astme, ki zahtevajo intenzivne ukrepe.

Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide, Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom ni namenjena lajšanju akutnih simptomov astme, pri katerih je potrebna uporaba inhalacijskega bronhodilatatorja s kratkotrajnim delovanjem. Bolnikom je treba svetovati, naj imajo tak olajševalec na razpolago.

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, še posebno pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Ti učinki so manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki so supresija delovanja nadledvične žleze, upočasnjena rast pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, siva mrena in glavkom, redkeje pa spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja,

tesnobo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Zato je pomembno, da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida titrira na najnižji odmerek, s katerim je astmo še mogoče učinkovito nadzirati.

Motnje vida
Pri sistemski in topikalni uporabi glukokortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR - central serous chorioretinopathy), o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi glukokortikosteroidov.

Pediatrična populacija
Pri otrocih in mladostnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno nadziranje telesne višine. Če se upočasni rast, se mora zdravljenje ponovno preučiti z namenom znižanja odmerka inhalacijskega kortikosteroida, če je mogoče na najnižji odmerek, pri katerem je astmo še mogoče učinkovito nadzirati. Dodatno je treba razmisliti o napotitvi bolnika k specialistu pediatru pulmologu.

Okvara jeter
Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni na voljo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se pričakuje večja izpostavljenost, zato je takšne bolnike treba nadzirati glede možnega pojava sistemskih učinkov.

Okvara nadledvične žleze
Zaradi ugodnega učinka inhalacijskega ciklezonida bi se morala potreba po peroralnih steroidih zmanjšati. Bolniki, ki preidejo s peroralnih steroidov na inhalacijski ciklezonid, so še dolgo časa po prehodu izpostavljeni tveganju okvare nadledvične žleze. Možnost pojava posameznih simptomov lahko traja še nekaj časa.

Pri teh bolnikih bo pred načrtovanimi posegi o stopnji okvare nadledvične žleze morda treba pridobiti mnenje specialista. Pri nujnih (medicinskih ali kirurških) in načrtovanih posegih, ki bi lahko povzročili stres, je potrebno vedno upoštevati možnost rezidualne okvare odzivanja nadledvične žleze in presoditi o ustreznem kortikosteroidnem zdravljenju.

Prehod pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi kortikosteroidi:

Prehod na inhalacijski ciklezonid pri bolnikih, ki so odvisni od peroralnih steroidov, in njihovo nadaljnje zdravljenje zahtevata posebno previdnost, ker lahko okrevanje po okvari adrenokortikalne funkcije, ki jo povzroči dolgotrajno zdravljenje s sistemskimi steroidi, traja dalj časa.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s sistemskimi steroidi dalj časa ali z velikimi odmerki, lahko pride do adrenokortikalne supresije. Pri takih bolnikih je treba redno nadzirati adrenokortikalno funkcijo in odmerek steroidov previdno zmanjševati.

Po približno enem tednu se začne s postopno odtegnitvijo sistemskih steroidov z zniževanjem odmerka za 1 mg prednizolona ali njegovega ekvivalenta na teden. Pri vzdrževalnih odmerkih prednizolona, ki presegajo 10 mg na dan, bo morda primerno, da se odmerek previdno zmanjšuje v večjih korakih, v tedenskih presledkih.

Nekateri bolniki se med fazo odtegnitve počutijo slabo na nedoločen način, kljub vzdrževanju ali celo izboljšanju dihalne funkcije. Potrebno jih je spodbuditi k vztrajanju uporabe inhalacijskega ciklezonida in k prekinitvi zdravljenja s sistemskim steroidom, razen v primeru pojava objektivnih znakov nadledvične insuficience.

Bolniki, ki so prešli z zdravljenja s peroralnimi steroidi in imajo še vedno okvaro adrenokortikalne funkcije, morajo imeti s seboj opozorilno kartico, ki navaja, da bolnik potrebuje dodatne sistemske steroide v obdobju stresa, npr. pri vedno hujših napadih astme, okužbah v prsnem košu, hujših sočasnih obolenjih, operacijah, travmah ipd.

Pri zamenjavi sistemskega zdravljenja s steroidi z inhalacijskim zdravljenjem se včasih pokažejo alergije, kot so alergijski rinitis ali ekcem, ki so bile prej obvladane s sistemskim zdravilom.

Paradoksni bronhospazem, pri katerem se takoj po uporabi odmerka pojavi močnejše sopenje ali drugi simptomi bronhokonstrikcije, se lahko zdravi z inhalacijskim bronhodilatatorjem s kratkotrajnim delovanjem, ki običajno hitro olajša simptome. Oceniti je potrebno stanje bolnika in zdravljenje z Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom nadaljevati le takrat, kadar se po temeljitem preudarku ugotovi, da je pričakovana korist večja od možnega tveganja. Pri tem je treba upoštevati medsebojno odvisnost med resnostjo astme in splošno dovzetnostjo za pojav akutnih bronhialnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Redno je treba preverjati bolnikovo tehniko inhaliranja in se prepričati, da bolnik sproži inhalator sočasno z vdihom, kar omogoča optimalen dovod raztopine do pljuč.

Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati, razen če pričakovana korist odtehta povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje 4,7 mg alkohola (etanola) v enem odmerku. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 1 ml piva ali vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, vpleten v presnovo aktivnega presnovka ciklezonida M1 pri človeku.

V študiji medsebojnega delovanja med ciklezonidom in ketokonazolom, kot močnim zaviralcem CYP3A4, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku M1 v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za približno 3,5-krat, izpostavljenost ciklezonidu pa se ni spremenila. Sočasnemu dajanju močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, zdravil, ki vsebujejo kobicistat, in ritonavir ali nelfinavir) se je torej treba izogibati, razen če pričakovana korist odtehta povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost in nosečnost
Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij.

Študije na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povzročajo malformacije (glejte poglavje 5.3), vendar pa je malo verjetno, da bi te ugotovitve bile pomembne za človeka pri uporabi priporočenih inhalacijskih odmerkov.

Kot druge glukokortikoide se tudi ciklezonid med nosečnostjo lahko uporablja le, če je morebitna korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod. Uporabiti je treba najnižji učinkoviti odmerek ciklezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega nadzora astme.

Dojenčke mater, ki so med nosečnostjo prejemale kortikosteroide, je potrebno skrbno opazovati zaradi hipoadrenalizma.

Dojenje
Ni znano, če se inhalirani ciklezonid izloča v materino mleko. Uporaba ciklezonida pri doječih materah je upravičena samo, če je pričakovana korist za mater večja od kateregakoli možnega tveganja za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Alvesco nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom, ki so jo dajali v odmerku od 40 do 1.280 mikrogramov na dan, so se pri približno 5 % bolnikov pojavili neželeni učinki. V večini primerov so bili blagi in zdravljenja z Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom ni bilo treba prekiniti.

Pogostnost / **Organski sistem**	**Občasni (> 1/1.000, < 1/100)**	**Redki (1/10.000 – 1/1.000)**	**Neznana**
Srčne bolezni		palpitacije**	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje*, neprijeten okus v ustih	bolečina v trebuhu*, dispepsija*	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu uporabe, suha sluznica na mestu uporabe		
Bolezni imunskega sistema		angioedem, preobčutljivost	
Infekcijske in parazitske bolezni	glivične infekcije v ustih*		
Bolezni živčevja	glavobol*		
Psihiatrične motnje			psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, tesnoba, depresija, agresija, vedenjske spremembe (pretežno pri otrocih)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	hripavost, kašelj po inhaliranju*, paradoksni bronhospazem*		
Bolezni kože in podkožja	ekcem in izpuščaj		
Žilne bolezni		hipertenzija	
Očesne bolezni			zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)

* Podobna ali nižja pojavnost v primerjavi s placebom.

** V kliničnih preskušanjih so opazili palpitacije, večinoma v primerih sočasnega zdravljenja z zdravili, ki učinkujejo na srce (npr.: teofilin ali salbutamol).

Paradoksni bronhospazem se lahko pojavi takoj po odmerjanju in je nespecifična akutna reakcija na vsa inhalacijska zdravila, ki je lahko povezana z zdravilno učinkovino, s pomožnimi snovmi ali s hladilnimi hlapi v primeru inhalatorja z odmerjenim odmerkom. V resnih primerih je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom.

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, še posebno pri velikih odmerkih, ki so predpisani za daljše obdobje. Možni sistemski učinki so Cushingov sindrom, znaki Cushingove

bolezni, supresija delovanja nadledvične žleze, upočasnjena rast pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, siva mrena in glavkom (glejte tudi poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno:
Zdravi prostovoljci so inhalacijo enega odmerka 2.880 mikrogramov ciklezonida dobro prenesli. Možnost pojava akutnih toksičnih učinkov po prevelikem odmerku inhaliranega ciklezonida je majhna. Po akutnem prevelikem odmerku ni potrebno posebno zdravljenje.

Kronično:
Po daljši uporabi 1.280 mikrogramov ciklezonida niso opazili kliničnih znakov supresije delovanja nadledvične žleze. Če se uporaba večjih odmerkov od priporočenih nadaljuje dlje časa, določene stopnje supresije delovanja nadledvične žleze ni mogoče izključiti. V takem primeru bi bilo morda potrebno nadzorovanje nadledvične žleze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhalacijo, glukokortikoidi, oznaka ATC: R03BA08

Mehanizem delovanja
Ciklezonid kaže nizko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje. Po peroralni inhalaciji se ciklezonid zaradi encimskega delovanja v pljučih pretvori v glavni presnovek (C21-des-metilpropionil-ciklezonid), ki ima izrazito protivnetno delovanje in zato velja za aktivni presnovek.

Klinična učinkovitost in varnost
Štiri klinična preskušanja so pokazala, da ciklezonid zmanjša pretirano odzivnost dihal na adenozin monofosfat pri hiperreaktivnih bolnikih z maksimalnim učinkom opaženim pri odmerku 640 mikrogramov. Drugo preskušanje je pokazalo, da je predhodno sedemdnevno zdravljenje s ciklezonidom po poskusu inhalacije alergena znatno zmanjšalo zgodnjo in pozno fazo reakcij. Dokazano je bilo tudi, da zdravljenje z inhaliranjem ciklezonida zmanjša širitev celičnega vnetja (skupni eozinofilci) in vnetne mediatorje pri induciranem izpljunku.

V nadzorovani študiji so po 7 dneh zdravljenja primerjali 24-urno vrednost AUC kortizola v plazmi pri 26 odraslih bolnikih z astmo. V primerjavi s placebom, zdravljenje s 320, 640 in 1.280 mikrogrami ciklezonida na dan ni statistično pomembno zmanjšalo 24-urne povprečne koncentracije kortizola v plazmi ($AUC_{(0-24)}$/24 ur), učinek pa ni bil odvisen od odmerka.

V kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 164 odraslih moških in žensk z astmo, so ciklezonid dajali v odmerkih 320 mikrogramov ali 640 mikrogramov na dan 12 tednov. Po stimulaciji z 1 in 250 mikrogrami kozintropina niso opazili pomembnih sprememb v ravni kortizola v plazmi v primerjavi s placebom.

12-tedenska, dvojno slepa, s placebom nadzorovana preskušanja pri odraslih in mladostnikih so pokazala, da je zdravljenje s ciklezonidom izboljšalo pljučno funkcijo, izmerjeno s FEV_1, povečalo največji pretok zraka med izdihom, izboljšalo nadzor nad simptomi astme in zmanjšalo potrebo po inhalaciji beta-2 agonista.

V 12-tedenski študiji, izvedeni pri 680 hudih astmatikih, ki so se predhodno zdravili s flutikazonpropionatom v odmerku od 500 do 1.000 mikrogramov na dan ali z enakovrednim odmerkom, pri zdravljenju s 160 mikrogrami ciklezonida ni prišlo do poslabšanja astme pri 87,3 % bolnikov, pri zdravljenju s 640 mikrogrami ciklezonida pa pri 93,3 % bolnikov. Po koncu 12-tedenskega obdobja študije so rezultati pokazali statistično pomembno razliko med odmerkoma 160 mikrogramov in 640 mikrogramov ciklezonida na dan glede na pojavnost poslabšanja po prvem dnevu študije: 43 bolnikov od 339 (12,7 %) v skupini z dnevnim odmerkom 160 mikrogramov in 23 bolnikov od 341 (6,7 %) v skupini z dnevnim odmerkom 640 mikrogramov (razmerje ogroženosti=0,526; p=0,0134). Pri obeh odmerkih ciklezonida sta bili vrednosti FEV1 po 12 tednih primerljivi. Neželene učinke v povezavi z zdravljenjem so opazili pri 3,8 % bolnikov, ki so se zdravili s 160 mikrogrami ciklezonida na dan, ter pri 5 % bolnikov, zdravljenih s 640 mikrogrami ciklezonida na dan.

Z nadaljnjim 52 tednov trajajočim preskušanjem, izvedenim pri 367 bolnikih z blago do zmerno astmo, ni bilo mogoče dokazati pomembnih razlik v učinkovanju na nadzor astme pri večjih odmerkih ciklezonida (320 ali 640 mikrogramov na dan) v primerjavi z manjšimi odmerki (160 mikrogramov na dan).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ciklezonid je v potisnem plinu HFA-134a in etanolu v obliki aerosolne raztopine, ki kaže linearno razmerje med različnimi odmerki, močjo vpiha in sistemsko izpostavljenostjo.

Absorpcija
Študije s peroralnim in intravenskim dajanjem radioaktivno označenega ciklezonida so pokazale nepopolno stopnjo absorpcije pri peroralni uporabi (24,5 %). Peroralna biološka uporabnost ciklezonida kot tudi biološka uporabnost aktivnega presnovka sta zanemarljivi (< 0,5 % za ciklezonid, < 1 % za presnovek). Na podlagi γ-scintigrafskega poizkusa je depozit v pljučih zdravih oseb 52 %. Skladno s tem podatkom je sistemska biološka uporabnost aktivnega presnovka > 50 % pri uporabi inhalatorja z odmerjenim odmerkom ciklezonida. Ker je biološka uporabnost aktivnega presnovka < 1 %, zaužiti delež inhaliranega odmerka ciklezonida, ne prispeva k sistemski absorpciji.

Porazdelitev
Po intravenskem dajanju zdravim osebam je bila začetna faza porazdelitve ciklezonida hitra in v skladu z njegovo visoko stopnjo lipofilnosti. Volumen porazdelitve je bil povprečno 2,9 l/kg. Popolni očistek ciklezonida iz seruma je velik (povprečno 2,0 l/h/kg), kar kaže na visoko stopnjo jetrnega izločanja. Delež ciklezonida, ki se veže na beljakovine v plazmi človeka, je bil povprečno 99 %, delež aktivnega presnovka pa 98 do 99 %, kar kaže na skoraj popolno vezavo ciklezonida/aktivnega presnovka v obtoku na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija
Ciklezonid se hidrolizira v svoj biološko aktivni presnovek predvsem z esterazo v pljučih. Encimološka preiskava nadaljnje presnove v mikrosomih v človeških jetrih je pokazala, da se ta spojina presnovi pretežno v hidroksilirane neaktivne presnovke s katalizo CYP3A4. Poleg tega so v pljučih odkrili reverzibilne lipofilne konjugate estrov maščobnih kislin aktivnega presnovka.

Izločanje
Ciklezonid se po peroralni in intravenski uporabi izloči pretežno z blatom (67 %), kar pomeni, da je izločanje z žolčem glavna pot izločanja.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Bolniki z astmo
Pri bolnikih z blago astmo se farmakokinetika ciklezonida ne razlikuje od farmakokinetike pri zdravih osebah.

Starejši
Populacijska farmakokinetika kaže, da starost ne vpliva na sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku.

Okvara ledvic ali jeter
Zmanjšana jetrna funkcija lahko vpliva na izločanje kortikosteroidov. V študiji, ki je vključevala bolnike z okvaro jeter zaradi ciroze, so opazili višjo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku.

Ker se aktivni presnovek ne izloča preko ledvic, študije pri bolnikih z ledvično okvaro niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala pri uporabi ciklezonida ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja, izvedene pri živalih, so pokazale, da glukokortikosteroidi povzročajo malformacije (volčje žrelo, kostne deformacije), vendar pa je malo verjetno, da bi te ugotovitve pri živalih bile pomembne za človeka pri uporabi priporočenih odmerkov.

V dveh 12-mesečnih študijah na psih so pri najvišjem odmerku opazili vpliv zdravila na jajčnike (atrofija). Ta učinek se je pojavil pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile od 5,27- do 8,34-krat večje od izpostavljenosti pri dnevnem odmerku 160 µg. Pomen tega izsledka za ljudi ni znan.

Študije, izvedene z ostalimi glukokortikoidi pri živalih kažejo, da uporaba farmakoloških odmerkov glukokortikoidov med brejostjo lahko poveča tveganje za intrauterini zastoj rasti, kardiovaskularne in/ali presnovne bolezni v odrasli dobi in/ali trajne spremembe v gostoti glukokortikoidnih receptorjev, premeni nevrotransmiterjev in vedenju. Pomen teh ugotovitev za uporabo inhalacijskega ciklezonida pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

norfluran (HFA-134a)
brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 odmerkov – 1 leto
60 in 120 odmerkov – 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vsebnik vsebuje tekočino pod tlakom. Ne izpostavljajte ga temperaturam, višjim od 50 °C.

Vsebnika ne smete preluknjati, kakorkoli drugače poškodovati ali sežgati, tudi če je prazen.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Inhalator je sestavljen iz aluminijastega tlačnega vsebnika, ki je zaprt z odmernim ventilom, ustnika in zaporke.

30 odmerkov
60 odmerkov
120 odmerkov

Bolnišnična pakiranja:
10 x 30 odmerkov
10 x 60 odmerkov
10 x 120 odmerkov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolnike je treba skrbno poučiti o pravilni uporabi inhalatorja (glejte Navodilo za uporabo).

Pri večini inhalacijskih zdravil, ki so v vsebnikih pod tlakom, se lahko terapevtski učinek teh zdravil zmanjša, če je vsebnik mrzel. Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom pa zagotavlja pravilne odmerke pri temperaturi od -10 ºC do 40 ºC.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00155/007-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.12.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 25.07.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.08.2026