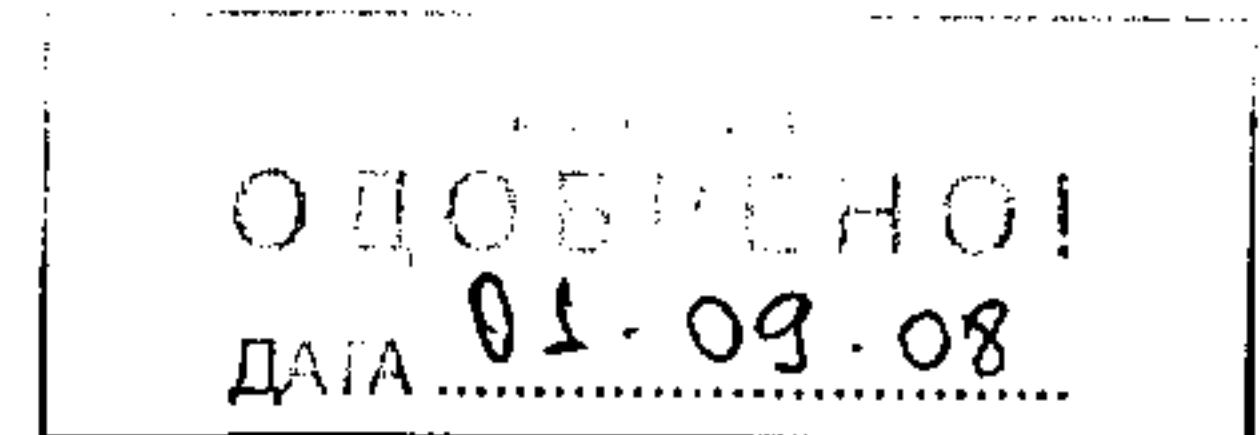


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alvesco 40 micrograms, pressursed inhalation, solution.
Алвеско 40 микрограма, разтвор под налягане за инхалации.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 дозирано впръскване (доставена доза от мундщука) съдържа 40 микрограма циклезонид (*ciclesonide*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалации. Бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Лечение, имащо за цел постигане на контрол при персистираща астма при възрастни и юноши (на 12-годишна възраст и повече).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен само за инхалаторно приложение.

Препоръки за дозиране при възрастни и юноши:

Препоръчаната доза Alvesco е 160 микрограма веднъж дневно, което води до контрол на астмата при повечето от пациентите. Въпреки това едно 12-седмично проучване при лица с тежка астма е показало, че доза 640 микрограма/ден (прилагана два пъти дневно по 320 микрограма) води до намаляване на честотата на обострянията, но без подобрене на белодробна функция (вж. точка 5.1). При някои пациенти намалена доза от 80 микрограма веднъж дневно може да е ефективно поддържащо лечение.

За предпочитане е Alvesco да се прилага вечер, въпреки че е установено, че и сутрешното приложение на Alvesco е ефективно. Лекуващият лекар трябва да вземе окончателното решение, дали приемите да са вечерни или сутрешни.

С Alvesco започва подобряване на симптомите в рамките на 24 часа от началото на лечението. След постигане на контрол е необходимо дозата Alvesco да бъде индивидуално титрирана до минималната, необходима за поддържане на добър контрол на астмата.

При пациентите с тежка форма на астма съществува риск от внезапни пристъпи и при тях е необходимо периодично оценяване на контрола на астмата, включващо функционално изследване на дишането. По-честата употреба на краткодействащи бронходилататори за овладяване на астматичните симптоми, показва влошен контрол на астмата. Ако пациентите забележат, че ефективността на лечението с краткодействащи бронходилататори спада, или че имат нужда от повече от обичайния брой инхалации, трябва да се търси мнението на лекар. При такава ситуация е необходима нова оценка на състоянието на пациентите и трябва да се има предвид засилване на противовъзпалителната терапия (напр. по-висока доза Alvesco за кратък период от време [вж. точка 5.1] или курс на лечение с перорални кортикостероиди). Тежките обостряния на астмата трябва да се лекуват по стандартния начин.



За някои специални пациенти, напр. такива, за които е трудно едновременно да натиснат инхалатора и да вдишат, Alvesco може да се прилага с разпръскващо устройството AeroChamber Plus.

Особени групи пациенти:

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст, при такива с увреждане на чернодробната или бъбречната функции.

Към настоящия момент няма достатъчни данни за лечение с циклезонид при деца под 12-годишна възраст.

Инструкции за употреба / работа:

Пациентът трябва да бъде инструктиран как да използва правилно инхалатора.

Ако инхалаторът е нов или не е бил използван в продължение на една седмица или повече, е необходимо да се направят три впръсквания във въздуха. Не е необходимо да се разклаща, защото формата е течен аерозол.

За предпочитане е по време на инхалацията пациентът да е седнал или прав, а инхалаторът трябва да се държи изправен, като палецът придържа долния край под мундшука.

Инструктирайте пациента да махне капачето на мундшука, да постави инхалатора в устата си, да обгърне мундшука с устни и да вдиша бавно и дълбоко. По време на вдишването през устата горният край на инхалатора трябва да се натисне надолу. След това пациентите трябва да извадят инхалатора от устата си и да задържат дишането за около 10 секунди, или толкова дълго, колкото им е удобно. Пациентът не трябва да издишва обратно в инхалатора. На края пациентите трябва да издишат бавно и да поставят отново капачето на мундшука.

Мундшукът трябва да бъде чистен ежеседмично със суха кърпа. Инхалаторът не трябва да се мие или поставя във вода.

За подробни инструкции вижте Листовката с информация за пациента.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към циклезонид или някое от помощните вещества.

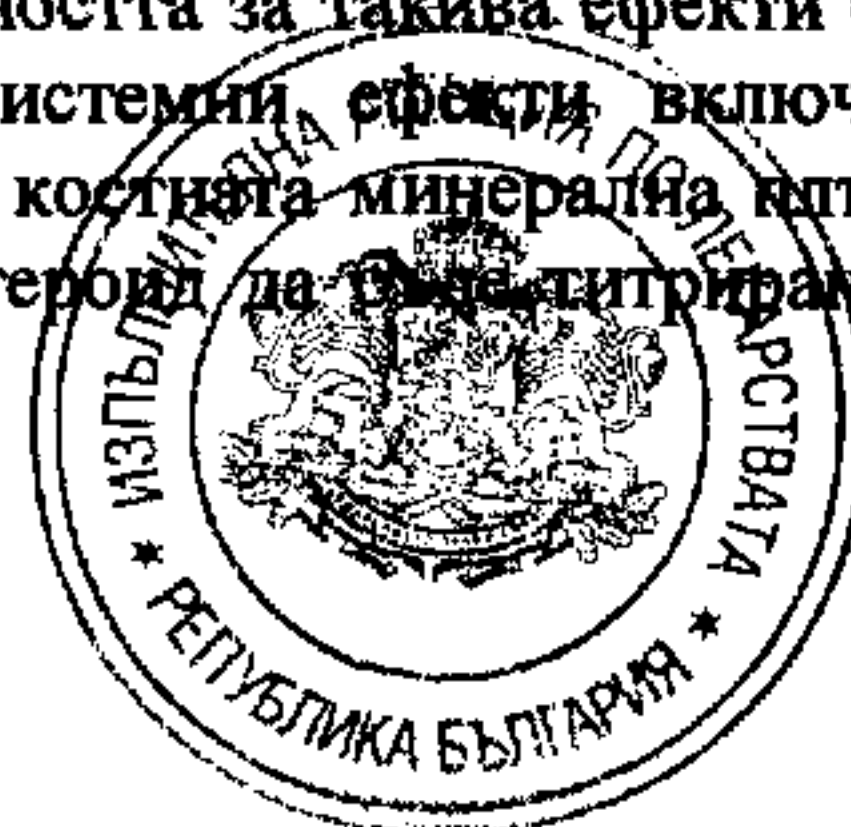
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Подобно на всички други инхалационни кортикостероиди, Alvesco трябва да се прилага внимателно при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбичкови, вирусни или бактериални инфекции и само ако тези пациенти имат адекватно лечение.

Подобно на всички други инхалационни кортикостероиди, Alvesco не е показан за лечение на статус астматикус (status asthmaticus) или други остри епизоди на астмата, които изискват интензивна терапия или спешни мерки.

Подобно на всички други инхалационни кортикостероиди, Alvesco не е предназначен за облекчаване на остри астматични симптоми, които изискват прилагането на инхалаторни бронходилататори с късо действие. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да имат при себе си подобно лекарство.

Възможно е да се проявят системни ефекти на инхалационните кортикостероиди, особено ако се предписват във високи дози за продължително време. Вероятността за такива ефекти е много по-малка в сравнение с пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват потискане на надбъбрека, забавяне на растежа при деца и юноши, спад на костната минерална плътност, катаракта и глаукома. За това е важно дозата на инхалаторния кортикостероид да бъде титрирана до минималната, необходима за поддържане на ефективен контрол на астмата.



Препоръчва се редовно следене на височината на деца и юноши, получаващи кортикостероиди. Ако растежът е забавен, терапията трябва да бъде преразгледана с цел редуциране на дозата инхалиран кортикостероид, ако е възможно до най-ниската доза, при която се поддържа контролирането на астмата. Допълнително трябва да се обмисли насочване на пациента към специалист по детски респираторни заболявания.

Няма данни по отношение на пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция. При пациентите с тежко чернодробно увреждане се очаква повишена експозиция, затова тези пациенти трябва да бъдат следени за появата на евентуални системни ефекти.

Ползите от инхалаторния циклезонид трябва да намалят нуждата от перорални стероиди. Въпреки това, при пациентите преминаващи на инхалаторен циклезонид от перорални стероиди остава риск за нарушен надбъбречен резерв в продължение на значително време след промяната. Вероятността да се проявят съответни симптоми остава за известно време.

При такива пациенти преди определени процедури може да е необходим съвет от специалист, за определяне на степента на увреждане на надбъбречната функция. Винаги в случаи на спешност (медицинска или хирургична) и при определени ситуации, които биха могли да причинят стрес, трябва да се има предвид възможността за остатъчно увреждане на отговора на надбъбрека и да се обмисли подходящо лечение с кортикостероиди.

В случаи на преминаване на пациенти от лечение с перорални кортикостероиди:

Преминаването на пациенти, зависими от пероралната терапия с кортикостероиди, към инхалаторен циклезонид, и последващото им лечение изисква особени грижи, понеже възстановяването на увредената от продължителната системна стероидна терапия адренкортикална функция може да продължи значително време.

Пациентите, които са били лекувани със системни стероиди продължително време или във високи дози могат да имат потисната функция на кората на надбъбрека. При такива пациенти функцията на кората на надбъбрека трябва да се следи редовно и дозата на системните стероиди да се намалява предпазливо.

След около една седмица се започва постепенно спиране на системните стероиди, чрез понижаване на дозата с по 1 mg преднизолон на седмица или с еквивалентна доза. За поддържащи дози преднизолон над 10 mg/ден може да е подходящо предпазливо намаляване на дозата през по-големи стъпки на седмични интервали.

Някои пациенти се чувстват зле по неспецифичен начин по време на фазата на намаляване, въпреки запазването или дори подобрието на дихателната функция. Те трябва да бъдат насърчавани да продължат употребата на инхалаторния циклезонид, както и постепенното спиране на системния стероид, освен ако не са налице обективни белези на надбъбречна недосатъчност.

Пациентите, преминали от лечение с перорални стероиди, чиято функция на кората на надбъбрека е все още увредена трябва да носят предупредителна карта, посочваща, че имат нужда от допълнителни системни стероиди в периоди на стрес (напр. влошаване на астматичните пристъпи, белодробни инфекции, тежки интеркурентни заболявания, хирургични операции, травма и т.н.).

Заместването на системното стероидно лечение с инхалаторна терапия понякога може да демаскира алергични заболявания като алергичен ринит или екзема, които до тогава са били контролирани от системното лечение..

Парадоксален бронхоспазъм с внезапно засилване на хриповете или на други симптоми, показателни за бронхоспазъм, непосредствено след приемането на дозата трябва да се лекува с краткочействащ бронходилататор, което обикновено води до бързо подобриение. Пациентът трябва да бъде прегледан и



терапията с Alvesco трябва да продължи единствено ако след внимателна преценка очакваната полза е по-голяма от възможния риск. Трябва да се има предвид корелацията между тежестта на астмата и общата склонност към остри бронхиални реакции (вж. точка 4.8).

Трябва редовно да се контролира техниката на инхалиране на пациентите, за да се провери дали впръскването е едновременно с инхалирането и така да се осигури оптимално достигане до белите дробове.

Трябва да се избягва едновременно лечение с кетоназол или други мощни инхибитори на CYP3A4, освен ако ползата не е по-голяма от увеличения риск за системни нежелани лекарствени реакции на кортикостероидите (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията показват, че при хора CYP3A4 е основният ензим, ангажиран в метаболизма на активната форма на циклезонид M1.

В проучване на взаимодействията с циклезонид и кетоназол като мощен инхибитор на CYP3A4 е установено, че при достигане на стационарно състояние експозицията на активния метаболит M1 се повишава около 3,5 пъти, докато експозицията на циклезонид остава непроменена. По тази причина едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол и ритонавир или нелфинавир) трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава повишения риск от системни нежелани лекарствени ефекти на кортикостероидите.

4.6 Бременност и кърмене

Няма адекватни и контролирани проучвания при бременни жени.

При проучвания на животни е установено, че глюкокортикоидите предизвикват малформации (вж. точка 5.3). Малко е вероятно това да се отнася за хора, приемащи препоръчителните дози за инхалиране.

Подобно на други кортикостероиди, циклезонид трябва да се прилага по време на бременост само ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза циклезонид, необходима за поддържане на адекватен контрол на астмата.

Деца, родени от майки, които са получавали кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипоадrenalизъм.

Не е известно дали инхалаторният циклезонид се екскретира с човешката кърма. Прилагането на циклезонид на жени, които кърмят трябва да се допуска само в случай, че очакваната полза за майката е по-голяма от някакъв възможен риск за детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инхалаторният циклезонид не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Около 4 % от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания, като Alvesco е бил даван в дозовия интервал 40 до 1280 микрограма веднъж дневно. В повечето случаи те са били леки и не са налагали прекъсване на лечението с Alvesco.



Честота	Нечести ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Много редки ($< 1/10\ 000$, вкл. изолирани съобщения)
Органна система		
Стомашно-чревни нарушения	Лош вкус	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Ефекти на мястото на приложение като парене, възпаление и раздразване. Сухота на мястото на приложение	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дрезгавост на гласа Кашлица след инхалиране Парадоксален бронхоспазъм	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив и екзема	
Нарушения на имунната система		Непосредствени или късни реакции на свръхчувствителност като ангиоедем с оток на устните, езика и фаринкса

Парадоксалният бронхоспазъм може да се появи веднага след приема на дозата и представлява неспецифична остра реакция към всякакви инхалирани лекарствени продукти, като може да е свързан с активното вещество, помощното вещество или охлаждащия ефект на изпарението при инхалаторите с газ под налягане. При тежки случаи трябва да се има пред вид спирането употребата на Alvesco.

Системни ефекти на кортикостероидите могат да се проявят особено при предписани високи дози за продължително време. Възможните системни ефекти включват синдрома на Къшинг, Къшингоидни промени, потискане на надбъбреците, забавяне на растежа при деца и юноши, намаление на костната минерална плътност, катаракта, глаукома (вж. също точка 4.4).

4.9 Предозиране

Остро:

Инхалирането на циклезонид в доза от 2880 микрограма от здрави индивиди е било понесено добре. Вероятността за остри токсични реакции след предозиране на инхалаторен циклезонид е ниска. След остро предозиране не е необходимо специфично лечение.

Хронично:

След продължително прилагане на 1280 микрограма циклезонид, не са наблюдавани клинични белези на потискане на надбъбреците. Въпреки това, ако продължително време се приемат дози, по-високи от препоръчаните, не може да бъде изключено потискане на надбъбречната функция. Може да се наложи следене на надбъбречния резерв.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, Инхалатори, Глюкокортикоиди, АТС код: R03B A08

Циклезонид проявява нисък афинитет за свързване към глюкокортикоидните рецептори. След перорално инхалиране, циклезонид претърпява ензимно превръщане в обемите дробове до неговия



основен метаболит (С21-десметилпропионил-циклезонид), който има силен противовъзпалителен ефект и по тази причина се приема, че е активният метаболит.

При четири клинични проучвания е доказано, че циклезонид намалява реактивността на дихателните пътища към аденозин монофосфат при хиперреактивни пациенти с максимален ефект наблюдаван при доза 640 микрограма. При друго проучване предварителното лечение с циклезонид в продължение на 7 дни значимо отслабва реакциите от ранната и късната фаза след провокация с инхалаторен алерген. Също така е установено, че лечението с инхалаторен циклезонид намалява повишението на броя на възпалителните клетки (общ брой на еозинофилите) и медиаторите на възпалението в индуцирана хращка.

Едно контролирано проучване сравнява 24-часовите плазмени нива на кортизол AUC при 26 възрастни пациента с астма след 7-дневно лечение. В сравнение с плацебо, лечението с циклезонид 320, 640 и 1 280 микрограма/ден не е предизвикало статистически значимо намаляване на средните стойности на плазмения кортизол за 24 часа ($AUC_{(0-24)}/24$ часа), нито е наблюдаван доза-зависим ефект.

При едно клинично проучване, обхващащо 164 възрастни пациенти с астма от мъжки и женски пол, циклезонид е бил прилаган в дози от 320 микрограма или 640 микрограма/ден в продължение на 12 седмици. След стимулация с 1 и 250 микрограма козинтропин не са наблюдавани значими промени в плазмените нива на кортизола в сравнение с плацебо.

Двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с продължителност 12 седмици при възрастни и юноши са показали, че лечението с циклезонид води до подобряване на белодробната функция, измерено чрез FEV_1 и върховия експираторен дебит, подобряване на контрола на астмата и намалена необходимост от инхалаторни бета-2-агонисти.

При едно 12-седмично проучване, обхващащо 680 лица с тежка форма на астма, които преди това са били лекувани с 500 – 1 000 микрограма флутиказон-пропионат/ден или с еквивалентно лечение, 87,3 % и 93,3 % от пациентите са нямали обостряния по време на лечение с циклезонид в дози съответно 160 или 640 микрограма. В края на 12-седмичния период на проучването резултатите са показали статистически значима разлика между дозите 160 микрограма и 640 микрограма/ден циклезонид по отношение на появата на обостряне след първия ден на проучването: 43 пациенти/339 (=12,7%) в групата с доза 160 микрограма дневно и 23 пациенти/341 (6,7%) в групата с доза 640 микрограма дневно (коефициент на риск = 0,526; $p=0,0134$). И при двете дози, циклезонид е довел след 12 седмици до сравними стойности на FEV_1 . Свързани с лечението нежелани събития са наблюдавани при 3,8 % и 5 % от пациентите, лекувани съответно със 160 или 640 микрограма/ден циклезонид. Не е провеждано проучване за сравняване на дозите 160 микрограма, 320 микрограма и 640 микрограма дневно при пациенти с тежка форма на астма.

5.2 Фармакодинамични свойства

Циклезонид се предлага под формата на аерозолен разтвор в пропелант HFA-134a и етанол, който демонстрира линеарна зависимост между различните дози, сили на спрея и системната експозиция.

Абсорбция:

Проучванията с перорално и интравенозно приложение на радиоактивно-маркиран циклезонид показват непълна перорална абсорбция (24,5 %). Пероралната бионаличност за циклезонид и активния метаболит е пренебрежимо малка (<0,5 % за циклезонид, <1 % за метаболита). На база резултатите от γ -сцинтиграфия е установено, че белодробното отлагане при здрави индивиди е 52 %. Във връзка с тази стойност системната бионаличност за активния метаболит е 50 % при употреба на инхалатора за циклезонид с газ под налягане. Понеже пероралната бионаличност на активния метаболит е <1 %, погълнатата порция от инхалаторния циклезонид не увеличава системната абсорбция.

Разпределение:



След интравенозно приложение на здрави индивиди, началната фаза на разпределение за циклезонид е била бърза и отговаря на високата му липофилност. Средният обем на разпределение е бил 2,9 l/kg. Общият серумен клирънс на циклезонид е висок (средно 2,0 l/h/kg), което показва висока степен на чернодробна екстракция. При хора делът на свързания с плазмените протеини циклезонид е средно 99 %, а този на активния метаболит – 98-99 %, което говори за почти пълно свързване на циркулиращите циклезонид/активен метаболит с плазмените протеини.

Метаболизъм:

Основно циклезонид се хидролизира до биологично-активния му метаболит от естеразите в белия дроб. Проучването на ензимологията на последващото метаболизиране от човешките чернодробни микрозомни показва, че веществото основно се метаболизира чрез CYP3A4-катализа до хидроксилирани неактивни метаболити. В допълнение към това в белите дробове са установени обратими липофилни конюгати на активния метаболит с естери на мастните киселини.

Екскреция:

Циклезонид основно се екскретира с изпражненията (67 %) след перорално и интравенозно приложение, което показва, че основният механизъм на елиминация е чрез екскреция с жлъчката.

Фармакокинетични характеристики при пациенти:

Пациенти с астма

Циклезонид не демонстрира фармакокинетични промени при пациенти с умерена тежест на астмата в сравнение със здрави индивиди.

Увредена бъбречна или чернодробна функция, пациенти в напреднала възраст

Според популационните фармакокинетични показатели възрастта не влияе върху системната експозиция на активния метаболит.

Потиснатата чернодробна функция може да повлияе на елиминирането на кортикостероидите. При едно проучване, обхващащо пациенти с увредена чернодробна функция, страдащи от чернодробна цироза, е наблюдавана по-висока системна експозиция към активния метаболит.

Не са провеждани проучвания при пациенти с увредена бъбречна функция поради липсата на екскреция на активния метаболит през бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за циклезонид не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност или карциногенен потенциал.

При проучвания върху животни за репродуктивна токсичност е установено, че глюкокортикостероидите предизвикват малформации (цепнато небце, малформации на скелета). Тези резултати при животни, обаче, изглежда не са релевантни при хора при посочените препоръчителните дози.

Свързан с лечението ефект върху яйчиците (атрофия) е наблюдаван при прилагане на върховата доза при две 12-месечни проучвания върху кучета. Този ефект се е проявил при системна експозиция 5,27 до 8,34 пъти по-висока от тази при прилагане на доза 160 микрограма веднъж дневно. Не е известна релевантността на това наблюдение при хората.

Проучванията върху животни с други глюкокортикоиди показват, че прилагането по време на бременност на глюкокортикоиди във фармакологични дози може да увеличи риска за интраутеринна ретардация на растежа, сърдечно-съдови и/или метаболитни заболявания при възрастни и/или трайни промени в плътността на глюкокортикоидните рецептори, метаболизма на невротрансмитерите и



поведението. Не е известна релевантността на тези данни при хора, приемащи циклезонид чрез инхалации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Норфлуран (HFA-134a), етанол, безводен

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

30 дозирани впръсквания – 1 година
60 и 120 дозирани впръсквания - 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.
Контейнерът съдържа течност под налягане. Да не се излага на температура над 50°C.
Контейнерът не трябва да бъде пробиван, чупен или изгарян дори, когато е напълно празен.

6.5 Данни за опаковката

Инхалаторът се състои от контейнер под налягане, направен от алуминий и запечатан с дозиращ вентил, мундщук и капаче.

30 дозирани впръсквания
60 дозирани впръсквания
120 дозирани впръсквания

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентите трябва да бъдат внимателно инструктирани за правилното използване на инхалатора (вж. Листовката с информация за потребителя).

Подобно на повечето лекарствени продукти в контейнери под налягане, терапевтичният ефект на този лекарствен продукт може да намалее ако контейнерът е студен. Въпреки това Alvesco отделя константна доза в интервала -10°C до 40°C.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nycomed GmbH, Byk-Gulden-Str. 2D-78467, Konstanz, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 24 Април 2008

