

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alvesco 160 μικρογραμμάρια, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 160 μικρογραμμάρια ciclesonide.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

Διαυγές και άχρωμο

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση δια εισπνοής μόνο.

#### Δοσολογία

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους:

Η συνιστώμενη δόση Alvesco είναι 160 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Σε ασθενείς με βαρύ άσθμα, και ενώ τα από του στόματος κορτικοστεροειδή μειώνονται ή διακόπτονται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί υψηλότερη δόση έως και 640 μg/ημέρα (χορηγούμενη ως 320 μg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται δόση εισπνεόμενου ciclesonide κατάλληλη για τη βαρύτητα της νόσου τους. Με τη χορήγηση του Alvesco τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται εντός 24 ωρών. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του Alvesco πρέπει να εξατομικεύεται και να ρυθμίζεται στην ελάχιστη δόση που χρειάζεται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Η μείωση της δόσης στα 80 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματική δόση συντήρησης για ορισμένους ασθενείς.

Το Alvesco πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, αν και η πρωινή χορήγηση της δόσης του Alvesco έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή πρωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα κινδυνεύουν από εξάρσεις και πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εκτιμήσεις του ελέγχου του άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος δείχνει επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς

παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση από τη χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ό,τι συνήθως, πρέπει να ζητήσουν ιατρική εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν και πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιφλεγμονώδη θεραπευτική αγωγή (π.χ. μια υψηλότερη δόση Alvesco για βραχεία περίοδο [βλ. παράγραφο 5.1] ή ένας κύκλος χορήγησης από του στόματος κορτικοστεροειδών). Οι σοβαρές εξάρσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο.

Για να αντιμετωπιστούν οι ειδικές ανάγκες των ασθενών, όπως η δυσκολία στην ταυτόχρονη πίεση της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, το Alvesco μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη συσκευή αεροθαλάμου AeroChamber Plus.

*Ηλικιωμένοι και ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία παιδιών 12 ετών και κάτω με το Alvesco.

Τρόπος χορήγησης

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή οδηγίες ορθής χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών. Εάν η δοσιμετρική συσκευή είναι καινούργια ή αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από μία εβδομάδα, πρέπει να απελευθερωθούν τρεις ψεκασμοί στον αέρα. Δεν απαιτείται ανακίνηση της συσκευής αφού πρόκειται για διάλυμα αερολύματος.

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η δοσιμετρική συσκευή πρέπει να κρατιέται κάθετα με τον αντίχειρα τοποθετημένο στη βάση της, κάτω από το ακροφύσιο.

Συμβουλευστε τον ασθενή να αφαιρέσει το κάλυμμα του ακροφυσίου, να τοποθετήσει τη δοσιμετρική συσκευή στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακροφύσιο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πιέσει το πάνω μέρος της δοσιμετρικής συσκευής προς τα κάτω. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να αφαιρέσει τη δοσιμετρική συσκευή από το στόμα και να κρατήσει την αναπνοή του για περίπου 10 δευτερόλεπτα ή όσο αισθάνεται άνετα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη δοσιμετρική συσκευή. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να επανατοποθετήσει το κάλυμμα του ακροφυσίου στη θέση του.

Το ακροφύσιο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτομάντηλο ή ύφασμα μια φορά την εβδομάδα. Η δοσιμετρική συσκευή δεν πρέπει να πλένεται ή να τοποθετείται στο νερό.

Για λεπτομερείς οδηγίες, βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη ciclesonide ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές, ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις και μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονται επαρκώς.

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν ενδείκνυται στη θεραπευτική αγωγή του status asthmaticus ή άλλων οξέων επεισοδίων άσθματος όπου απαιτείται η χρήση εντατικών

μέτρων.

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν προορίζεται για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται η χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή διάσωσης διαθέσιμη.

Πιθανό να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και πιο σπάνια διάφορες ψυχολογικές επιδράσεις ή επιδράσεις στη συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένων ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα σε παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό να ρυθμιστεί η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών και των εφήβων που λαμβάνουν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση καθυστέρησης της ανάπτυξης, η θεραπεία πρέπει να επανεξεταστεί με σκοπό την μείωση της δόσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση που εξασφαλίζει αποτελεσματικό έλεγχο του άσθματος. Επίσης, πρέπει να αξιολογηθεί εάν ο ασθενής πρέπει να απευθυνθεί σε παιδίατρο εξοικειωμένο με νόσους του αναπνευστικού.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Αναμένεται αυξημένη έκθεση των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές συστηματικές επιδράσεις.

Τα οφέλη της εισπνεόμενης ciclesonide πρέπει να ελαχιστοποιούν την ανάγκη για χρήση από του στόματος χορηγούμενων στεροειδών. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από το στόμα, εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής εφεδρείας για σημαντικό χρονικό διάστημα μετά από την αλλαγή της θεραπείας τους σε εισπνεόμενη ciclesonide. Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστοιχων συμπτωμάτων μπορεί να επιμένει για αρκετό χρόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένες συμβουλές για τον καθορισμό της έκτασης της διαταραχής της επινεφριδιακής λειτουργίας πριν από οποιοσδήποτε προγραμματισμένες επεμβάσεις. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη σε έκτακτες περιπτώσεις (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε συγκεκριμένες διαδικασίες που είναι πιθανό να προκαλέσουν stress, η πιθανότητα υπολειπόμενης, μειωμένης επινεφριδιακής απάντησης, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή.

Για την αλλαγή της θεραπείας ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος στεροειδή σε θεραπεία με εισπνεόμενη ciclesonide και η ακολουθούσα αντιμετώπισή τους, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή καθώς η αποκατάσταση της μειωμένης φλοιοεπινεφριδιακής λειτουργίας, που οφείλεται σε παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί αρκετό χρονικό διάστημα.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή για μακρές χρονικές περιόδους ή σε υψηλές δόσεις, πιθανόν να παρουσιάσουν φλοιοεπινεφριδιακή καταστολή. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία και να μειώνεται προσεκτικά η δόση των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών.

Μετά από περίπου μία εβδομάδα, ξεκινά η σταδιακή διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών με μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμης ποσότητας κατά 1 mg ανά εβδομάδα. Για δόσεις συντήρησης πρεδνιζολόνης που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως μπορεί να κριθεί κατάλληλο να γίνουν με προσοχή μεγαλύτερες δοσολογικές μειώσεις ανά εβδομαδιαία χρονικά διαστήματα.

Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται άσχημα κατά μη συγκεκριμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της φάσης διακοπής της θεραπείας, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να επιμείνουν στη θεραπεία με την εισπνεόμενη ciclesonide και να συνεχίσουν τη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών, εκτός εάν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από του στόματος και των οποίων η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία εξακολουθεί να είναι μειωμένη, πρέπει να φέρουν προειδοποιητική κάρτα που να υποδεικνύει ότι χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων stress, π.χ. επιδείνωσης των ασθματικών κρίσεων, λοιμώξεων θώρακα, μείζονος παρεμβαλλόμενης νόσου, χειρουργικής επέμβασης, τραύματος κ.λπ.

Η αντικατάσταση της θεραπευτικής αγωγής συστηματικώς χορηγούμενων στεροειδών από θεραπεία με εισπνοές μερικές φορές αποκαλύπτει αλλεργίες, όπως είναι η αλλεργική ρινίτιδα ή το έκζεμα, που ελέγχονταν προηγουμένως με τη συστηματική χορήγηση φαρμάκου.

Ο παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού ή άλλα συμπτώματα βρογχοσυσπάσεως κατόπιν χορήγησης της δόσης πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενου βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικού, που συνήθως οδηγεί σε ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και η θεραπεία με το Alvesco θα πρέπει να συνεχισθεί μόνο εάν κατόπιν προσεκτικής μελέτης, τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου. Ο συσχετισμός ανάμεσα στη βαρύτητα του άσθματος και στη γενική ευαισθησία όσον αφορά τις οξείες βρογχικές αντιδράσεις θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. λήμμα 4.8).

Η τεχνική που εφαρμόζουν οι ασθενείς με τη δοσιμετρική συσκευή πρέπει να ελέγχεται τακτικά, με σκοπό να διασφαλίζεται ότι η ενεργοποίηση της δοσιμετρικής συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο τη βέλτιστη απόδοση του φαρμάκου στους πνεύμονες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοκοναζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Από in vitro δεδομένα προκύπτει ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη M1 της ciclesonide στον άνθρωπο. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε σταθεροποιημένη κατάσταση με ciclesonide και κετοκοναζόλη ως ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη M 1 αυξήθηκε κατά περίπου 3,5 φορές, ενώ η έκθεση στη ciclesonide δεν επηρεάστηκε. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και ριτοναβίρη ή νελφίναβιρη) πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γονιμότητα και Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες.

Σε μελέτες σε ζώα τα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι επάγουν τις διαμαρτίες διαπλάσεως (βλέπε λήμμα 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με ανθρώπους που λαμβάνουν τις συνιστώμενες

εισπνεόμενες δόσεις.

Όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή, η ciclesonide πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ciclesonide που απαιτείται για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος.

Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπολειψήματα του φλοιού των επινεφριδίων.

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η ciclesonide εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ciclesonide σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η εισπνεόμενη ciclesonide δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου 5% των ασθενών εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το Alvesco, το οποίο χορηγούνταν σε ημερήσιες δόσεις με εύρος από 40 έως 1280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με το Alvesco.

Συχνότητα Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)	Σπάνιες (1/10.000 – 1/1.000)	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών**	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος* Ασχημη γεύση	Κοιλιακό άλγος* Δυσπεψία*	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μυκητιασικές λοιμώξεις του στόματος*		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Ψυχοκινητική υπερδραστηριό- τητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, επιθετικότητα,

			μεταβολές στη συμπεριφορά (κυρίως σε παιδιά)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία Βήχας μετά από εισπνοή* Παράδοξος βρογχόσπασμος*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Έκζεμα και εξάνθημα		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	

\* Όμοιας ή χαμηλότερης συχνότητας σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο

\*\* Αίσθημα παλμών παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε περιπτώσεις που ως επί το πλείστον συσχετιζόνταν με σύγχρονη αγωγή με φάρμακα με γνωστές καρδιακές επιδράσεις (π.χ. θεοφυλλίνη ή σαλβουταμόλη)

Ο παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συγκεκριμένη οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το έκδοχο ή την ψύξη κατά την εξάτμιση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοών. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Alvesco.

Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, σύνδρομο ομοιάζον με Cushing, καταστολή επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση οστικής πυκνότητας, καταρράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης λήμμα 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### Οξεία:

Η εισπνοή από υγιείς εθελοντές μίας εφάπαξ δόσης 2880 μικρογραμμαρίων ciclesonide ήταν καλά ανεκτή.

Η πιθανότητα εμφάνισης οξέων τοξικών επιδράσεων που ακολουθούν την υπερδοσολογία με εισπνεόμενη ciclesonide είναι χαμηλή. Κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή.

##### Χρόνια:

Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1280 μικρογραμμαρίων ciclesonide, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία επινεφριδιακής καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος βαθμός επινεφριδιακής καταστολής. Μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή  
Κωδικός ATC: R03B A08

Η ciclesonide παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών. Μετά από του στόματος εισπνοή, η ciclesonide μετατρέπεται ενζυμικά στους πνεύμονες, στον κύριο μεταβολίτη (C21-des-methylpropionyl-ciclesonide) ο οποίος έχει έκδηλη αντιφλεγμονώδη δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ο ενεργός μεταβολίτης.

Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές, έχει δειχθεί ότι η ciclesonide μειώνει την υπεραπαντητικότητα των αεροφόρων οδών στη μονοφασφορική αδενοσίνη στους υπεραντιδραστικούς ασθενείς, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται με τη δόση των 640 μικρογραμμαρίων. Σε άλλη δοκιμή, η προθεραπεία με ciclesonide για επτά ημέρες μετρίασε σημαντικά τις αντιδράσεις πρώιμης και όψιμης φάσης που προκλήθηκαν μετά από εισπνοή αλλεργιογόνου. Η αγωγή με εισπνεόμενη ciclesonide αποδείχθηκε επίσης ότι μετριάσει την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο ηωσινοφίλων) και των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε επαγόμενα πτύελα.

Ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε την AUC της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα σε 26 ενήλικους ασθματικούς ασθενείς μετά από αγωγή 7 ημερών. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αγωγή με 320, 640 και 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις μέσες τιμές της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα (AUC(0-24)/24 ώρες) ούτε έδειξε κάποια δόσοεξαρτώμενη επίδραση.

Σε κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άνδρες και γυναίκες ασθματικοί ασθενείς, χορηγήθηκε ciclesonide σε δόσεις 320 μικρογραμμαρίων ή 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν διέγερσης με 1 και 250 μικρογραμμάρια cosyntropin, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έχουν δείξει ότι η αγωγή με ciclesonide, είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, μετρούμενη με τον FEV1 και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, βελτιωμένο έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και μειωμένη ανάγκη για εισπνεόμενους βήτα-2 αγωνιστές.

Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων με 680 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με 500 - 1000 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης ανά ημέρα ή με ισοδύναμο, ποσοστό 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν εκδήλωσε παρόξυνση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide, αντίστοιχα. Στο τέλος της περιόδου μελέτης των 12 εβδομάδων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων 160 μικρογραμμαρίων και 640 μικρογραμμαρίων ciclesonide ανά ημέρα, αναφορικά με την εμφάνιση παρόξυνσης μετά την πρώτη ημέρα της μελέτης: 43 ασθενείς/339 (= 12,7%) στην ομάδα των 160 μικρογραμμαρίων/ημέρα και 23 ασθενείς/341 (= 6,7%) στην ομάδα των 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα (λόγος κινδύνου= 0,526, p= 0,0134). Και οι δύο δόσεις ciclesonide οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές FEV1 στις 12 εβδομάδες. Ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 3,8% και 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αντίστοιχα..

Μια περαιτέρω μελέτη 52 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 367 ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα δεν μπόρεσε να καταδείξει σημαντική διαφορά στη δράση υψηλότερων δόσεων ciclesonide (320 ή 640 μg ανά ημέρα) σε σύγκριση με χαμηλότερη δόση (160 μg ανά ημέρα) στον έλεγχο του άσθματος.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ciclesonide παρουσιάζεται ως διάλυμα αερολύματος, που αποτελείται από προωθητικό υλικό HFA-134a και αιθανόλη, το οποίο επιδεικνύει γραμμική σχέση ανάμεσα στις διάφορες δόσεις, περιεκτικότητες εισπνοών και τη συστηματική έκθεση.

### Απορρόφηση:

Μελέτες με από του στόματος και ενδοφλεβίως χορηγούμενη ραδιοεπισημασμένη ciclesonide έχουν δείξει ατελή έκταση της από του στόματος απορρόφησης (24,5%). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και της ciclesonide και του ενεργού μεταβολίτη της είναι αμελητέα (< 0,5% για την ciclesonide, < 1% για το μεταβολίτη). Με βάση ένα πείραμα γ-σπινθηρογραφίας, η εναπόθεση στους πνεύμονες σε υγιή άτομα είναι 52%. Σε άμεση σχέση με αυτή την τιμή, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι > 50% χρησιμοποιώντας τη δοσιμετρική συσκευή εισπνοών της ciclesonide. Καθώς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι < 1%, η ποσότητα της εισπνεόμενης ciclesonide που καταπίνεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση.

### Κατανομή:

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η αρχική φάση κατανομής της ciclesonide ήταν ταχεία και σε συμφωνία με την υψηλή λιποφιλία που παρουσιάζει. Ο όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 2,9 l/kg. Η συνολική κάθαρση ορού της ciclesonide είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/ώρα/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπατική απέκκριση. Το ποσοστό ciclesonide το οποίο συνδέεται με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 99%, και εκείνο του ενεργού μεταβολίτη της ήταν 98-99%, υποδεικνύοντας μια σχεδόν πλήρη σύνδεση της κυκλοφορούσας ciclesonide / του ενεργού μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Μεταβολισμός:

Η ciclesonide υδρολύεται κυρίως στο βιολογικώς ενεργό της μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερεύνηση του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώμα του ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, οι αναστρέψιμες, εστερικές, λιπόφιλες, συζυγείς ενώσεις του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά οξέα ανιχνεύθηκαν στους πνεύμονες.

### Απέκκριση:

Η ciclesonide, μετά από του στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων (67%), γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός απομάκρυνσής της.

### Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς:

#### *Ασθενείς με άσθμα*

Η ciclesonide δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ηλικία δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες.

#### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία που έπασχαν από ηπατική κίρρωση, παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη.

Λόγω της έλλειψης νεφρικής απέκκρισης του ενεργού μεταβολίτη, μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί.



### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα με τη ciclesonide δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν συγγενείς διαμαρτίες (λυκόστομα, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις.

Σε δύο μελέτες 12 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε στη μέγιστη δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δράση στις ωοθήκες (ειδικότερα ατροφία). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συστηματικές εκθέσεις 5,27 – 8,34 φορές αυτών που σημειώθηκαν στην ημερήσια δόση των 160 µg. Η σημασία αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μελέτες σε ζώα με άλλα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καθυστέρηση της ενδομητρίου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενηλίκων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, για ανακύκλωση νευρομεταβιβαστών και συμπεριφορά. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων σε ανθρώπους που λαμβάνουν ciclesonide δια εισπνοής είναι άγνωστη.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νορφλουράνιο (HFA-134a)  
Αιθανόλη, άνυδρη

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί - 1 χρόνος  
60 και 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί - 3 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Ο περιέκτης περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην τον εκθέσετε σε θερμοκρασίες άνω των 50°C.

Ο περιέκτης δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί ακόμα και όταν είναι εμφανώς άδειος.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η δοσιμετρική συσκευή αποτελείται από ένα υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου και σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα, ακροφύσιο και κάλυμμα.

30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί  
60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί

120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί

Νοσοκομειακές συσκευασίες:

10 x 30 δοσιμετρικούς ψεκασμούς

10 x 60 δοσιμετρικούς ψεκασμούς

10 x 120 δοσιμετρικούς ψεκασμούς

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Θα πρέπει να δοθούν στους ασθενείς προσεκτικές οδηγίες για την ορθή χρήση της δοσιμετρικής συσκευής (βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης).

Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα προϊόντα σε περιέκτες υπό πίεση, η θεραπευτική επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν ο περιέκτης είναι ψυχρός. Παρόλα αυτά, το Alvesco παρέχει μια σταθερή δόση σε θερμοκρασίες από -10<sup>0</sup>C έως 40<sup>0</sup>C.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Σουηδία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

20456

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαρτίου 2009

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 12 Φεβρουαρίου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

24 Οκτωβρίου 2017