

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALVESCO® 160 mikrogram çözelti içeren inhalasyon aerosolü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 uygulama (ağız kısmından çıkan doz):

Siklesonid.....160 mikrogram

Yardımcı madde(ler):

Etanol anhidrit 4.74 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Berrak ve renksiz basınçlı inhalasyon çözeltisi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antiinflamatuvar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır.

KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

12 yaş ve üzeri yetişkinler:

ALVESCO®'nun önerilen başlangıç dozu günde 1 kez uygulanan 160 mikrogramdır. Bununla birlikte 12 haftalık bir çalışmada, 640 mikrogram/gün dozunun (günde iki kez 320 mikrogram) şiddetli astımlarda alevlenme sıklığını azalttığı, ancak akciğer fonksiyonlarını iyileştirmediği görülmüştür (bkz. 5.1. Farmakodinamik özellikler) Bazı hastalar için etkin idame dozu olarak günde 1 kez 80 mikrogram da tercih edilebilir.

6 -11 yaş arası çocuklar:

ALVESCO®'nun önerilen başlangıç dozu, astım şiddetine bağlı olarak günde

80-160 mikrogramdır. Astım kontrolünün sağlandığı en düşük doz ile idame edilmelidir. Tam doz kişisel yanıtı göre belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde bir kez sabah veya akşam kullanılır. Hastaların ALVESCO®'yu günün hangi saatinde (akşam ya da sabah) kullanacakları konusundaki son karar hekim tarafından belirlenmelidir.

Hastalık semptomları ALVESCO® ile tedaviye başlandıktan sonraki ilk 24 saat içinde düzelmeye başlar. Astım kontrol altına alındıktan sonra ALVESCO®'nun dozu hastanın bireysel durumuna göre şekillendirilir ve hastalığın iyi bir şekilde kontrol edilebileceği minimum idame dozu tercih edilir.

Astım yakınmaları şiddetli olan hastalarda akut atak riski mevcut olup bu hastaların akciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere muayenelerini düzenli şekilde sürdürmeleri gerekir. Astım semptomlarını gidermeye yönelik kısa etkili bronkodilatör kullanımının artışı hastalığın kontrolünde bozulma olduğuna işaret eder. Kısa etkili bronkodilatör kullanımının hastaya sağladığı rahatlama azalmış ise ya da eskisinden daha fazla sayıda inhalasyona ihtiyacı söz konusu olmaya başladıysa hekime başvurulması zorunludur.

Bu durumda hastanın antiinflamatuvar tedavinin artırılması yönündeki ihtiyacı göz önünde bulundurularak tekrar değerlendirilmesi gerekir (örn. ALVESCO® dozunun artırılması ya da oral kortikosteroid tedavisine geçilmesi). Ciddi astım alevlenmeleri olağan şekilde tedavi edilmelidir.

Uygulama şekli:

ALVESCO® yalnızca inhalasyon yoluyla kullanılır.

İnhaler cihazını aktive ederken eşzamanlı olarak nefes alma işlevini ayarlamada zorlanan hastaların ihtiyaçları da göz ardı edilmemelidir; bu gibi durumlarda ALVESCO® uygun bir hava odacığı (spacer) yardımı ile kullanılabilir.

Kullanım için öneriler:

İnhaler uygulamasını doğru bir şekilde yapabilmesi için hastanın bu konuda bilgilendirilmeye ihtiyacı vardır.

Eğer ALVESCO® kutusundan ilk kez çıkartılıp kullanılacaksa ya da 1 haftadan daha uzun bir süredir hiç kullanılmamışsa, ağız içine uygulama yapmadan önce havaya doğru 3 kez püskürtülmelidir. Solüsyon yapıda bir aeresol olduğundan kullanım öncesinde çalkalanması gerekmez.

İnhalasyon sırasında hastanın tercihen oturması ya da ayakta durması gerekir; inhaler dik olarak tutulmalı ve başparmak ile ağızlık kısmının altından kavranmalıdır.

Hastaya cihazın ağızlık kısmının kapağının yerinden çıkartılması, ardından cihazın ağızlık kısmının kendi ağzına uygun şekilde konumlandırılması ve dudaklar tarafından kavrandıktan sonra yavaşça ve derin bir şekilde soluk alması öğretilir. Ağız yolundan gerçekleşen soluk alma esnasında işaret

parmağı ile inhaler cihazının tepesinden 1 kez basılır. Bu işlemin ardından hasta inhaler cihazını ağızdan çıkartır ancak almış olduğu soluğu yaklaşık 10 saniye boyunca dışarı vermeden beklemesi gerekir. Akciğerlerdeki havanın tekrar inhaler cihazına doğru üflenmesi gerekmez. Hasta nefesini yavaşça dışarıya vererek cihazın ağızlık kısmının kapağını kapatır.

Cihazın ağızlık kısmının temizliği kuru bir bez ile silmek suretiyle haftada 1 kez yapılmalıdır. İnhaler yıkanmamalı ve su ile temas ettirilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak, ağır karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde ilaç dozuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

ALVESCO®'nin 6 yaş altındaki çocukların tedavisinde kullanımına ilişkin veriler yeterli olmadığından bu yaş grubuna önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

ALVESCO®, siklesonid'e ve içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

Diğer tüm inhale kortikosteroidler gibi, ALVESCO® da, aktif veya semptomsuz akciğer tüberkülozu olan ya da fungal, virütik veya bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm inhale kortikosteroidler gibi, ALVESCO® da, status astmatikus ve diğer yoğun bakım gerektiren acil durumların tedavisinde endike değildir.

Diğer tüm inhale kortikosteroidler gibi, ALVESCO® da, inhale kısa etkili bir bronkodilatörün gerekli olduğu akut astım semptomlarının giderilmesi amacıyla kullanılamaz. Hastalara bu gibi acil durumlara uygun ilaçları hazır bulundurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

İnhale kortikosteroidlerin özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımlarında sistemik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Ancak, oral yoldan kullanılan kortikosteroidlere kıyasla bu gibi durumların meydana gelme ihtimali çok daha azdır. Olası sistemik etkilerin arasında böbrek üstü bezi salgısında azalma, çocuk ve genç ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda

azalma, katarakt ve glokom gibi durumlar yer almaktadır. Bu yüzden inhale kortikosteroid dozunun astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin dozuna ayarlanmış olması önem taşımaktadır.

İnhale kortikosteroidlerle uzun süre tedavi olan çocukların ve ergenlik çağındaki hastaların boylarının düzenli olarak ölçülmesi önerilir. Eğer büyüme yavaşsa, inhale kortikosteroid dozunun astımı kontrol altına alabilecek etkili en düşük doza azaltılması amacıyla tedavi tekrar düzenlenmelidir.

Herhangi bir girişim öncesinde bu hastaların böbrek üstü bezi yetersizliği açısından uzman gözetimine alınması gerekebilir. Böbrek üstü bezindeki bozulmanın kalıntıları olabileceği göz önüne alınarak tıbbi ya da cerrahi aciller veya stres oluşturan planlı girişimler söz konusu olduğunda bu hastalara uygun kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Oral kortikosteroid kullanan hastalarda inhale siklesonid tedavisine geçilmesi hakkında:

Oral steroid bağımlı hastaların siklesonid tedavisine geçilmesi ve bu hastaların daha sonraki tedavileri özel bakım gerektirir; çünkü uzun süren sistemik kortikosteroid kullanımı nedeniyle böbrek üstü bezi fonksiyonlarındaki bozukluğun iyileşmesi uzun zaman alabilir.

Uzun süredir ya da yüksek dozda sistemik steroid kullanmış olan hastaların böbrek üstü bezi fonksiyonları baskılanmış olabilir. Bu hastaların böbrek üstü bezi fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilerek kullandıkları sistemik steroidin dozu dikkatle azaltılmalıdır.

Sistemik steroidin kademeli bir şekilde bırakılması amacıyla mevcut doz her hafta 1 mg prednizolon veya diğer türevlerin buna eşdeğer olacak miktarı şeklinde hesaplanarak azaltma süreci başlatılır. Prednizolon idame dozunun günlük 10 mg'ı aştığı olgularda daha büyük dilimler halinde haftalık azalışlar da uygun olabilir.

Bazı hastalar bu kademeli bırakma aşamalarında solunum fonksiyonları değişmediği ve hatta düzeldiği halde kendilerini bir şekilde kötü hissetmektedir. Bu gibi hastaları eğer böbrek üstü bezi yetmezliğine ait objektif bulguları yoksa, inhale siklesonid kullanmaya ve de sistemik steroid tedavisini bırakmaya azimle devam etmeleri konusunda cesaretlendirmek gerekir.

Böbrek üstü fonksiyonları hâlâ düzelmemiş olan oral steroid tedaviden inhale siklesonid tedavisine geçilmiş hastaların stres dönemlerinde (örn. astım ataklarının sıklaşması, torakal enfeksiyonlar, araya giren ciddi hastalık, cerrahi girişim, travma, vb.) ilave sistemik steroid kullanmalarının gerekli olduğunu belgeleyen uyarı/bilgi kartlarını taşımaları gerekir.

Sistemik steroid tedavinin yerine inhale tedavinin başlatılması bazen alerjik rinit ya da egzama gibi evvelce sistemik ilaç ile kontrol edilmiş bulunan alerjileri açığa çıkarabilir.

İnhale kortikosteroid uygulamasının hemen ardından artan hırıltılı solunum gibi

paradoksal bronkospazm ve bronkospazmın diğer semptomları genellikle hızlı şifa sağlayan inhale kısa etkili bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. Hasta muayene edilip değerlendirilmeli ve ALVESCO® tedavisi ancak beklenen faydanın olası riski aşması halinde sürdürülmelidir. Astım tablosunun ciddiyeti ile akut bronşiyal reaksiyonların sebep olduğu genel hassasiyet artışı arasındaki ilinti göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Bu tıbbi ürün az miktarda –her aktivasyon başına 100 mg’dan daha az- etanol (alkol) içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4, *in vitro* verilere göre, siklesonid’in aktif metaboliti olan M1’in metabolizmasından sorumlu en önemli enzimdir.

Siklesonid ve aktif metaboliti olan M1’in serum düzeyleri düşüktür. Ancak, CYP3A4 sisteminin güçlü inhibitörlerinin (örneğin itrakonazol, ritonavir ya da nelfinovir) eş zamanlı olarak kullanımı siklesonid/M1 düzeylerinde artmaya neden olabilir. Klinik açıdan önemli olabilecek istenmeyen etki riski gözardı edilmemelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Henüz gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen dozlarda oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

Diğer glukokortikoidler gibi, siklesonid’i de gebelik sırasında ancak fetüs için olan potansiyel riskinin anneye sağladığı potansiyel fayda tarafından karşılanması durumunda kullanmak gerekir. Yeterli astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin siklesonid dozu kullanılmalıdır.

Gebeliği sırasında kortikosteroid kullanmış olan annelerin bebekleri hipoadrenalizm açısından dikkatle izlenmelidir.

Gebelik dönemi

Diğer glukokortikoidler gibi, siklesonid’i de gebelik sırasında ancak fetüs için olan potansiyel riskinin anneye sağladığı potansiyel fayda tarafından karşılanması durumunda kullanmak gerekir. Yeterli astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin siklesonid dozu kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnhale siklesonid’in anne sütüne geçişi hakkında bilgi mevcut değildir. Bebeğini emziren annelere siklesonid tedavisine ancak anneye sağlayacağı faydanın bebeğe getireceği olası riski aşması durumunda başlanmalıdır.

Üreme yeteneđi / Fertilité

Yeterli klinik veriye ulaşılamamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siklesonid inhalasyonunun araç ve makine kullanma yeteneđi üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

ALVESCO®'nun ve ALVESCO® ile tedavi edilen hastalarda bildirilen reaksiyonları içeren istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıda listelenmiştir. Siklesonid ile gözlemlenen etkiler genellikle doz veya konsantrasyona bağlıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

| | |
|-----------------|--|
| Çok yaygın: | ≥ 1/10 |
| Yaygın: | ≥ 1/100 ila < 1/10 |
| Yaygın olmayan: | ≥ 1/1000 ila < 1/100 |
| Seyrek: | ≥ 1/10000 ila < 1/1000 |
| Çok Seyrek: | < 1/10000 |
| Bilinmiyor: | Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor. |

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Oral mantar enfeksiyonları*

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor : Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, agresyon, davranış değişiklikleri (özellikle çocuklarda)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anjiyoödem, hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Bař ağrısı*

Kardiyak hastalıklar

Seyrek : Palpitasyonlar**

Vasküler hastalıklar

Seyrek : Hipertansiyon

Solunum, göđüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Paradoksikal bronkospazm*, inhalasyon sonrası öksürük*, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Bulantı*, kusma*, kötü tad

Seyrek : Karın ağrısı*, dispepsi*

Deri, ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan : Egzema, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan : Uygulama bölgesinde reaksiyon ve kuruluk

(*) Plasebo ile karşılaştırıldığında benzer veya daha düşük insidans

(**) Klinik çalışmalarda, çoğunlukla bilinen kardiyak etkileri olan ilaçlarla (örn: teofilin veya salbutamol) birlikte kullanıldığı durumlarda, hangisinden kaynaklandığı belli olmayan palpitations meydana gelmiştir.

Uygulamadan hemen sonra, tüm inhale ilaçlarda olan non-spesifik akut bir reaksiyon olarak, etkin madde, yardımcı madde veya ölçülü doz inhalerlarda buhar soğumasından kaynaklanabilen paradoksal bronkospazm meydana gelebilir. Ciddi durumlarda Alvesco tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

İnhale kortikosteroidlere bağlı sistemik etkiler özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanım söz konusu olduğunda oluşabilmektedir. Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, cushingoid özellikler, adrenal supresyon, çocuklar ve adolesanlarda büyümede gecikme, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom sayılabilir. (Ayrıca bkz bölüm 4.4.)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut: Tek doz halinde 2880 mikrogram siklesonid inhale etmiş sağlıklı gönüllüler tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir.

İnhale siklesonid aşırı dozunu takiben oluşabilecek akut toksik etki potansiyeli düşüktür. Akut doz aşımı söz konusu olduğunda hastaya özgün bir tedavi uygulamak gerekli değildir.

Kronik: Siklesonid'in 1280 mikrogram dozundaki uzun süreli kullanımında böbrek üstü bezinin baskılanması ile ilişkili klinik bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte, önerilen dozun aşıldığı uzun süreli kullanımlarda böbrek üstü bezinin bir miktar baskılanma ihtimali dışlanamaz. Bu durumda hastadaki böbrek üstü bezi rezervinin denetlenmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar (inhalerler) / Glukokortikoidler

ATC kodu: R03BA08

Siklesonid'in vücuttaki glukokortikoid reseptörlerine bağlanma afinitesi düşüktür. Ağızdan inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid akciğer dokusuna ulaştıktan sonra enzim aracılığı ile esas metaboliti olan C21-des-metilpropionil-siklesonid'e (M1) dönüşür. Siklesonid'in aktif metaboliti olan C21-des-metilpropionil-siklesonid güçlü lokal antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir.

Klinik etkinlik

Yapılan klinik çalışmalarda siklesonid'in, yetişkinlerde 640 mikrogram dozlarda maksimal etkilerin gözlemlendiği aşırı duyarlı hastalardaki adenozin monofosfat ve metakoline bağlı havayolu duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise 7 gün süreyle siklesonid uygulanıp ardından inhale alerjen verilen grubun erken ve geç dönem havayolu reaksiyonlarında anlamlı azalma sağlandığı saptanmıştır. İnhalasyonla siklesonid tedavisinin hastaların akciğer sekresyonlarındaki inflamatuvar hücre (total eozinofil) ve inflamatuvar mediatör artışını azalttığı da gösterilmiştir.

26 erişkin astımlı hastada yapılan kontrollü çalışmada 7 gün süreyle siklesonid tedavisinden sonraki plazma kortizol EAA (konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan) değerlerinin 24 saatlik takipleri yapılmıştır. Plasebo ile kıyaslamalı olan bu çalışmada siklesonid'in 320, 640 ve 1280 mikrogram/gün gibi muhtelif dozları plazma kortizol düzeyinin 24 saatlik ortalamalarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüşe sebep olmadığı gibi doza bağımlı bir etki de gözlenmemiştir.

164 adet erişkin erkek ve kadın astımlı hastanın katıldığı bir klinik çalışmada siklesonid 12 hafta süreyle 320 ya da 640 mikrogram/gün dozunda uygulanmıştır. 12. haftanın sonunda hastalara 1 ya da 250 mikrogram kosintropin uygulanmış ve plasebo kullanan gruba kıyasla plazma kortizol düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Erişkin, ergen ve çocuklarda, 12 hafta süren, çift kör ve plasebo kontrollü birçok çalışmada siklesonid ile tedavinin hastaların akciğer fonksiyonlarında sağladığı düzelme ölçülen FEV₁ ve doruk ekspirasyon akım hızı değerleri ile gösterilmiş olup astım semptomlarının kontrolündeki gelişmenin yanı sıra hastaların inhale beta-2 agonist ihtiyacında azalma sağlanmıştır.

Daha önce günde 500-1000 mikrogram flutikazon propiyonat veya eşdeğeri verilen 680 şiddetli, 12 yaş ve üzeri astım hastası ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 160 veya 640 mikrogram siklesonid tedavisi sırasında hastaların sırasıyla %87,3 ve %93,3'ünde alevlenme görülmemiştir. 12 haftalık çalışmanın sonuçları, ilk günden sonra, 160 mikrogram/gün ve 640 mikrogram/gün siklesonid doz uygulamaları arasında alevlenme açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark göstermiştir: 160 mikrogram/gün verilen 339 hastanın 43'ünde

(%12,7) ve 640 mikrogram/gün verilen 341 hastanın 23'ünde (%6,7) alevlenme görülmüştür. (Risk oranı: 0,523; p:0,0134). Her iki doz, 12 hafta boyunca FEV1 değerleri ile karşılaştırılmıştır. 160 veya 640 mikrogram/gün siklesonid ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %3,8 ve %5'inde tedaviye bağlı istenmeyen etki gözlenmiştir. Şiddetli astım hastalarında yapılan 160, 320 ve 640 mikrogram/gün dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur.

12 hafta süreyle yapılan bir pediyatrik çalışmada, 160 mikrogram siklesonid/gün uygulamasının, 80 mikrogram siklesonid/gün doz uygulamasına kıyasla anlamlı olarak daha az alevlenme görülmüştür.

Büyüme üzerine etki, 12 hafta süreyle 5-9 yaş arası 609 çocuk üzerinde, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, randomize paralel gruplu bir çalışmayla araştırılmıştır. Çift kör tedavi sırasında gözlemlenen ortalama büyüme hızı, plasebo grupta 5.76 cm/yaş, 40 mikrogram siklesonid grubunda 5.75cm/yaş, 160 mikrogram siklesonid grubunda 5.60 cm/yaş oranındaydı. Büyüme hızı bakımından, günde 40 mikrogram siklesonid ve 160 mikrogram siklesonid plasebo grubuna kıyasla non-inferior değildir. Ayrıca, 292 hastada, HPA eksen fonksiyonuyla 24 saatlik idrarda serbest kortikozol ölçümlerinde, siklesonid ile plasebo arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik karakterizasyon çoğunlukla M1 üzerinden yapılmıştır.

Emilim:

Radyoizotop ile işaretlenmiş siklesonid kullanarak yapılan oral ve intravenöz uygulamalarda oral emiliminin az olduğu (%24.5) gösterilmiştir. Siklesonid ve aktif metabolitinin oral biyoyararlanımları ihmal edilebilir düzeydedir (siklesonid < %0.5; metabolit < %1). γ -sintigrafi yöntemi ile yapılan bir ölçüm ile sağlıklı gönüllülerin akciğer dokusundaki birikiminin alınan dozun %52'si oranında olduğu gösterilmiştir. Siklesonid'in ölçülü doz inhalasyon uygulaması sonrasında aktif metabolitin sistemik biyoyararlanımı %50'nin üzerindedir. Aktif metabolitin oral biyoyararlanımının %1'in altında olması nedeniyle inhale edilen siklesonid'in ağızdan yutulan kısmının sistemik emilime herhangi bir katkısı yoktur.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülere intravenöz yoldan uygulanan siklesonid'in başlangıç dağılım aşamasının hızlı olduğu saptanmıştır; bu durum, ilacın yüksek lipofilik özelliğiyle de uyumludur. Dağılım hacminin ortalama değeri 2.9 L/kg'dır. Siklesonid'in total serum klerensi ilacın hepatik ekstraksiyonunun yüksek olduğuna işaret etmektedir (ortalama 2.0 L/sa/kg). Siklesonid ve aktif metaboliti neredeyse tamamen plazma proteinlerine bağlanmaktadır (%98-99).

Biyotransformasyon:

Siklesonid, akciğer dokusunda esteraz enzimleri aracılığıyla hidrolize edilerek biyolojik aktif metabolitine dönüştürülür. İnsan karaciğer mikrozomlarında uğradığı daha ileri metabolizma aşamaları enzimolojik olarak incelendiğinde, bu bileşiğin de daha sonra CYP3A4 tarafından katalizlenen inaktif hidroksillenmiş

metabolitlere dönüştüğü saptanmıştır. Akciğerde ayrıca aktif metabolite ait reversibl lipofilik yağ asidi ester bileşiklerinin varlığı da saptanmıştır.

Eliminasyon:

Oral ve intravenöz uygulama sonrasında siklesonid'in vücuttan esasen dışkı ile (%67) atıldığı ve atılımdaki esas yolun safra sistemi olduğu gösterilmiştir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Farmakokinetiği lineerdir. Önerilen tedavi dozlarında; sistemik maruziyeti dozla orantılı artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Aktif metabolitin böbrek yoluyla atılımı söz konusu olmadığından, böbrek yetmezlikli hastalar ile çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonundaki azalma kortikosteroidlerin vücuttan atılımını etkileyebilir. Sirotik hastaların da katılmış olduğu bir çalışmada aktif metabolitin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geniş çaplı toplumsal çalışmalarda saptanan farmakokinetik özelliklerinden yola çıkılarak aktif metabolitin sistemik maruziyetinde yaş faktörünün etkisi bulunmadığı ortaya konmuştur.

Diğer:

Astımlı hastalar:

Siklesonid'in hafif-orta düzeyde astım hastalarındaki farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde saptanmış olan değerlerden farklı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenilirlik farmakolojisi, kronik toksisite, genotoksisite ile karsinojenik potansiyel gibi geleneksel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler siklesonid kullanımının insan için hiçbir özel tehlikesi olmadığını ortaya çıkartmıştır.

Üreme toksisitesi için yapılan hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin yarık damak, iskelet malformasyonları gibi etkilerine rastlanmıştır. Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen dozlarda oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

Köpekler ile yapılan 12 ay süren iki çalışmada, en yüksek dozların yumurtalıklar üzerinde tedaviye bağlı etkiler (atropi) oluşturduğu gözlenmiştir. Bu etkiler, 160 mikrogramlık günlük dozun 5,27-8,34 katının sistemik maruziyeti sonucu meydana gelmiştir. Bu bulguların insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

Diğer glukokortikoid türevleri ile yapılan hayvan çalışmalarında gebelik sırasında ve farmakolojik dozlardaki kullanımlarında glukokortikoidlerin intrauterin büyüme geriliği, erişkinlikte karşılaşılan kalp-damar ve/veya metabolik hastalık ile glukokortikoid reseptör yoğunlunda değişim,

nörotransmitter üretimi ve davranış bozukluğu gibi riskleri artırabildiği gösterilmiştir. Bu verilerin insanlara inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid ile ilintisi hakkında bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Norfloran (HFA-134a)
Etanol anhidrit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

Bu ürün için özel bir saklama koşulu söz konusu değildir.

Aeresol tüpünün içerisinde basınçlı sıvı mevcuttur. Doğrudan güneş ışığına ya da 50°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır.

Görünüş itibariyle boş olduğunda dahi aeresol tüpü delinmemeli, kırılmamalı ya da ateşe atılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 50 ml'lik ölçme valfi ile kapatılmış, plastik conta ve solunum aktivatörü ile sabitlenmiş 10 ml'lik basınçlı alüminyum kap, 60 ve 120 dozluk.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hastalar inhalerlerini kullanım için bilgilendirilmelidirler. (bkz. Kullanma Talimatı)

Tüm inhaler tıbbi ürünlerde ambalaj soğuk ise ürünün terapötik etkisi azalmaktadır.

Buna karşın, ALVESCO®'da -10°C'den 40°C'ye kadar gereken doz çıkışı olur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Site Yolu Sokak, Anel İş Merkezi
No.5 Kat.12 Ümraniye İstanbul
Tel: (216) 633 78 00
Fax: (216) 633 78 78

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

130/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.06.2010
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ