

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alvesco 160, 160 µg/dawkę inhalacyjną; aerozol inhalacyjny, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (dostarczana przez ustnik inhalatora) zawiera 160 mikrogramów cyklezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór

Przezroczysty i bezbarwny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

##### Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży:

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

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

U pacjentów z ciężką astmą istnieje ryzyko nagłych napadów astmy. Należy u nich dokonywać systematycznej oceny kontroli astmy, w tym wykonywać badania czynności płuc. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. Jeśli pacjenci stwierdzają, że leczenie stosowanymi doraźnie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest mniej skuteczne lub, że wymagają więcej inhalacji niż zwykle, powinni zwrócić się o pomoc do lekarza. W takim przypadku należy

dokonać ponownej oceny stanu pacjenta i rozważyć potrzebę zwiększenia dawki leków przeciwwzapalnych (np. stosowanie większej dawki produktu leczniczego Alvesco przez krótki okres [patrz punkt 5.1] lub podanie kortykosteroidów doustnie). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć według ogólnie przyjętych zasad.

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

Do chwili obecnej, brak wystarczających danych dotyczących leczenia cyklezonidem dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### Sposób podawania

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem.

Jeśli inhalator jest nowy lub nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy trzy dawki leku uwolnić „w powietrze”. Wstrząsanie inhalatorem nie jest konieczne, ponieważ zawiera on roztwór aerozolowy. W trakcie inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać, trzymając inhalator pionowo, z kciukiem na podstawie poniżej ustnika.

Należy wytłumaczyć pacjentowi, żeby zdjął osłonę z ustnika inhalatora, umieścił ustnik w ustach, zamknął wargi wokół ustnika i wykonał powoli głęboki wdech. W czasie wykonywania wdechu przez usta należy nacisnąć górną część inhalatora. Następnie pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak jest to możliwe. Pacjent nie powinien wydychać powietrza do inhalatora. Następnie pacjent powinien wykonać powolny wydech oraz umieścić osłonę na ustniku. Ustnik inhalatora należy raz w tygodniu czyścić suchą chusteczką lub tkaniną. Inhalatora nie wolno myć ani wkładać do wody.

Szczegółowe informacje, patrz Ulotka dla pacjenta.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

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

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, szczególnie gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż w przypadku podawania kortykosteroidów doustnie.

Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej występujące zmiany psychologiczne lub w zachowaniu w tym wzmożona aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). Z tego względu ważne jest, aby ustalić najmniejszą dawkę podtrzymującą wziewnego kortykosteroidu pozwalającą na skuteczną kontrolę astmy.

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

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

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

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

Zmiana leczenia u pacjentów stosujących kortykosteroidy doustnie:

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

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

Po około tygodniu stosowania leczenia wziewnego rozpoczyna się stopniowe odstawianie steroidu podawanego ogólnie; dawka jest zmniejszana o 1 mg prednizolonu na tydzień lub o dawkę równoważną. Gdy dawki podtrzymujące prednizolonu są większe niż 10 mg na dobę, właściwe może być większe zmniejszenie dawki w odstępach tygodniowych, z zachowaniem ostrożności.

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Płodność i ciąża

Brak odpowiednich i kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży.

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

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

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

##### Karmienie piersią

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wziewny cyklezonid nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

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

<b>Częstość występowania</b>	<b>Niezbyt często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Rzadko (&gt;1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca**	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty* Nieprzyjemny smak	Ból brzucha* Dyspepsja*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania Suchość w miejscu podania		
Zaburzenia układu immunologicznego		Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje grzybicze jamy ustnej*		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*		
Zaburzenia psychiczne			Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Lęk Depresja Agresja Zmiany w zachowaniu (szczególnie u dzieci)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia Kaszel po inhalacji* Paradoksalny skurcz oskrzeli*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk i wysypka		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	

\* Zbliżona lub mniejsza częstość występowania w porównaniu do placebo.

\*\* Obserwowane w badaniach klinicznych kołatanie serca w większości przypadków wynikało z jednoczesnego stosowania leków o znanym wpływie na serce (np. teofilina lub salbutamol).

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Ostre:

Przyjęcie wziewnie cyklezonidu w pojedynczej dawce 2 880 mikrogramów przez zdrowych ochotników było dobrze tolerowane.

Możliwość wystąpienia ostrego działania toksycznego po przedawkowaniu wziewnego cyklezonidu jest niewielka. Po ostrym przedawkowaniu nie jest konieczne podjęcie specjalnego leczenia.

### Przewlekłe:

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

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

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

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

W badaniach prowadzonych u dorosłych i młodzieży metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, trwających 12 tygodni wykazano, że leczenie cyklozonidem powodowało poprawę czynności płuc, ocenianą na podstawie wskaźnika FEV<sub>1</sub> oraz szczytowego przepływu wydechowego, poprawę kontroli objawów astmy oraz zmniejszenie potrzeby stosowania wziewnych beta-2 mimetyków.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem 680 pacjentów z ciężką astmą, leczonych wcześniej 500 do 1000 mikrogramów propionianu flutykazonu na dobę lub odpowiednika, nie stwierdzono zaostrzenia objawów w trakcie leczenia cyklozonidem w dawkach 160 lub 640 mikrogramów, odpowiednio u 87,3% i 93,3% pacjentów. Po zakończeniu 12-tygodniowego okresu badania wyniki wykazały statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy dawką 160 mikrogramów a dawką 640 mikrogramów cyklozonidu na dobę w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń objawów po pierwszym dniu badania. U pacjentów leczonych cyklozonidem w dawce 160 mikrogramów na dobę zaostrzenie objawów wystąpiło u 43 z 339 (= 12,7%) pacjentów, natomiast u pacjentów leczonych cyklozonidem w dawce 640 mikrogramów na dobę u 23 z 341 (6,7%) pacjentów (współczynnik ryzyka względnego = 0,526; p= 0,0134). Obie dawki cyklozonidu powodowały porównywalną poprawę wartości FEV<sub>1</sub> w ciągu 12 tygodni. Działania niepożądane zależne od dawki zaobserwowano u 3,8% i 5% pacjentów leczonych cyklozonidem w dawce odpowiednio 160 lub 640 mikrogramów na dobę.

W kolejnym 52-tygodniowym badaniu z udziałem 367 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą, wcześniej leczonych propionianem flutykazonu w dawce 200-1000 mikrogramów, nie wykazano istotnej różnicy w działaniu większych dawek cyklozonidu (320 lub 640 mikrogramów na dobę) w porównaniu z mniejszą dawką (160 mikrogramów na dobę) w odniesieniu do kontroli astmy. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, którym była zmiana punktacji uzyskiwanej w kwestionariuszu kontroli astmy w 52. tygodniu względem punktu początkowego, nie różnił się statystycznie znamiennej pomiędzy trzema ocenianymi dawkami cyklozonidu (160, 320 i 640 mikrogramów). Ogólna wartość FEV<sub>1</sub> pozostała niezmienną w 52. tygodniu względem punktu początkowego. Wynik ten był spójny dla wszystkich trzech dawek. Nie stwierdzono żadnej wykrywalnej zależności odpowiedzi na dawkę w odniesieniu do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cyklozonidu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Po podaniu cyklozonidu dożylnie osobom zdrowym początkowa faza dystrybucji cyklozonidu jest szybka i zgodna z jego dużą lipofilnością. Objętość dystrybucji wynosi średnio 2,9 l/kg. Całkowity klirens cyklozonidu z surowicy jest duży (średnio 2,0 l/h/kg), co wskazuje na efektywny wychwyt leku przez wątrobę. Odsetek dawki cyklozonidu związanego z białkami osocza u ludzi wynosi średnio

99%, natomiast w przypadku czynnego metabolitu wartość ta wynosi 98–99%, co wskazuje na niemal całkowite wiązanie się cyklezonidu i czynnego metabolitu znajdujących się we krwi z białkami osocza.

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

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

#### Charakterystyka farmakokinetyczna w szczególnych grupach pacjentów:

##### *Pacjenci chorzy na astmę oskrzelową*

Cyklezonid nie wykazuje zmian właściwości farmakokinetycznych u pacjentów chorych na łagodną astmę w porównaniu do osób zdrowych.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Oslabiona czynność wątroby może wpływać na wydalanie kortykosteroidów. W badaniu z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby w przebiegu marskości wątroby obserwowano większe stężenie czynnego metabolitu.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Norfluran (HFA-134a)  
Etanol bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania.

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

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 11231

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 kwietnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28 września 2017