

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alvesco® 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

1 painallus (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 160 mikrogrammaa siklesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Inhalaatiosumute, liuos

Kirkas ja väritön

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Aikuisten ja nuorien (vähintään 12-vuotiaiden) kroonisen astman hallinta.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan inhalaatiokäyttöön.

Annostelusuositus aikuisille ja nuorille:

Alvescon suositeltu annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, millä saavutetaan astman hoitotasapaino suurimmalle osalle potilaista. Vaikeaa astmaa sairastaville tehty 12 viikon tutkimus kuitenkin osoitti, että 640 mikrogramman vuorokausiannos (320 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) saa aikaan pahenemisvaiheiden määrän harvenemisen, vaikka keuhkojen toiminta ei paranekaan (ks. kohta 5.1). Pienennetty annos, 80 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, saattaa olla joillekin potilaille tehokas ylläpitoannos.

Alvescoa tulisi ottaa mieluiten illalla, vaikka otto aamuisinkin on todettu tehokkaaksi. Lopullinen valinta iltaisin ja aamuisin ottamisen välillä tulee jättää lääkärin päätettäväksi.

Oireiden lievittyminen alkaa 24 tunnin sisällä Alvesco-hoidon aloittamisesta. Kun hoitotasapaino on saavutettu, Alvescon annos tulee säätää yksilöllisesti pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen.

Koska vaikeasta astmasta kärsivillä potilailla on riski saada akuutteja kohtauksia, heidän hoitotasapainoansa tulee tarkkailla säännöllisesti mm. keuhkojen toimintakokeilla. Lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden lisääntynyt käyttö astmaoireiden helpottamiseksi viittaa siihen, että astman hoitotasapaino on heikentynyt. Jos potilaat toteavat lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden tehon heikentyneen tai he tarvitsevat tavanomaista useampia inhalaatioita, heidän on hakeuduttava lääkäriin. Tällöin potilas on tutkittava uudelleen ja anti-inflammatorisen lääkityksen lisäämistä tulee harkita (esim. suurempi annos Alvescoa lyhyen jakson ajan [ks. kohta 5.1] tai oraalinen kortikosteroidikuuri). Astman vaikea paheneminen tulee hoitaa normaalisti.

Potilaiden erityistarpeet huomioon ottaen, jotka johtuvat vaikeudesta painaa inhalaattoria ja samanaikaisesti sisäänhengittää, voidaan Alvescoon liittää AeroChamber Plus-välikapalle.

### Erityisryhmät:

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun lääkitään vanhuksia tai potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Siklesonidin käytöstä alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole toistaiseksi riittävästi tietoa.

### Käyttö- ja käsittelyohjeet:

Potilaalle tulee selostaa miten inhalaattoria käytetään oikein.

Jos inhalaattori on uusi tai sitä ei ole käytetty vähintään viikkoon, kolme suihketta tulee vapauttaa ilmaan. Inhalaattoria ei tarvitse ravistella koska kyseessä on liuosaerosoli.

Inhalaation aikana potilaan tulisi mieluiten istua tai seistä ja inhalaattori tulee pitää pystyasennossa peukalo suukappaleen pohjaa vasten.

Neuvo potilasta poistamaan suukappaleen suojus, viemään inhalaattori suuhun, sulkemaan huulet suukappaleen ympäri ja sen jälkeen hengittämään sisään hitaasti ja syvään. Sisäänhengityksen aikana inhalaattorin päätä tulee painaa alas. Sen jälkeen potilaan tulee poistaa inhalaattori suustaan ja pidättää henkeään noin 10 sekuntia tai niin kauan kuin tuntuu miellyttävältä. Inhalaattoriin ei pidä hengittää. Lopuksi potilaiden tulee hengittää ulos hitaasti ja asettaa suukappaleen suojus takaisin paikalleen. Suukappale tulee puhdistaa kuivalla paperipyyhkeellä tai kankaalla viikottain. Inhalaattoria ei saa pestä eikä upottaa veteen.

Katso tarkemmat ohjeet pakkausselosteesta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys siklesonidille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kuten muitakin inhaloitavia kortikosteroideja, Alvescoa tulee antaa varovaisesti potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai sieni-, virus- tai bakteeri-infektio, ja vain jos näitä infektioita hoidetaan asianmukaisesti.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Alvescoa ei ole tarkoitettu status asthmaticuksen tai muiden tehohoitoa vaativien akuuttien astmakohtausten hoitoon.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Alvescoa ei ole tarkoitettu akuuttien astmaoireiden helpottamiseen, mihin tarvitaan lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Potilaita on neuvottava pitämään tällaista lääkitystä mukanaan.

Etenkin jos suuria annoksia käytetään pitkään, inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, tosin paljon harvemmin kuin suun kautta otettavat kortikosteroidit. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat lisämunuaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luutiheyden lasku, harmaakaihi ja viherkaihi, sekä harvemmin erilaiset psykologiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, mm. psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Siitä syystä on tärkeätä, että inhaloitava kortikosteroidiannos säädetään pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen.

Inhaloitavia kortikosteroideja pitkään käyttävien lasten ja nuorten pituuden säännöllinen tarkkaileminen on suositeltavaa. Jos pituuskasvu pysähtyy, hoito tulee harkita uudelleen tavoitteena inhaloitavan kortikosteroidin annoksen vähentäminen, mahdollisesti pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen. Lisäksi tulisi harkita potilaan ohjaamista hengitysteiden sairauksiin erikoistuneelle lastenlääkärille.

Vaikeasta maksan toiminnan heikentymisestä kärsivien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoa. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, altistus lääkeaineelle todennäköisesti suurenee. Heitä tulee siksi seurata mahdollisten systeemisten vaikutusten varalta.

Inhaloitavan siklesonidin etujen ansiosta oraalisten steroidien tarpeen tulisi olla mahdollisimman pieni. Potilailla, jotka siirtyvät oraalista steroideista inhaloitavaan siklesonidiin, lisämunuaisten toiminnan vajauksen riski säilyy kuitenkin varsin kauan. Tästä johtuvien oireiden mahdollisuus saattaa olla olemassa jonkin aikaa.

Saattaa olla tarpeen, että erikoislääkäri selvittää näiden potilaiden lisämunuaisten vajaatoiminnan asteen ennen valinnaisia toimenpiteitä. Hätätapauksissa ja sellaisten elektiivisten hoitotoimien yhteydessä, jotka todennäköisesti aiheuttavat stressiä, on aina huomioitava, että lisämunuaisten toiminta voi olla riittämätöntä, ja harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa.

Siirtyminen suun kautta otettavista kortikosteroideista inhaloitavaan siklesonidiin:

Kun suun kautta otettavista steroideista riippuvaisille potilaille vaihdetaan lääkkeeksi inhaloitava siklesonidi, samoin kuin heidän jatkohoidossaan, on noudatettava erityistä huolellisuutta, koska pitkäaikaisen systeemisen hoidon aiheuttamasta lisämunuaisten kuorikerroksen toiminnanvajaudesta toipuminen saattaa viedä huomattavan pitkään.

Pitkään systeemistä steroidihoitoa tai suuriannoksista steroidihoitoa saaneet potilaat saattavat kärsiä lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoiminnasta. Näiden potilaiden lisämunuaisten kuorikerroksen toimintaa tulee tarkkailla säännöllisesti ja heidän systeemistä steroidiannostaan tulee laskea varovasti.

Noin viikon kuluttua aloitetaan systeemisen steroidin asteittainen poistaminen vähentämällä prednisolonin tai sitä vastaavan lääkkeen viikottaista annosta 1 mg:lla. Prednisolonin ylläpitoannoksen ylittäessä 10 mg vuorokaudessa voi olla aiheellista soveltaa varovasti suurempia annosvähennyksiä viikon välein.

Jotkut potilaat tuntevat epämääräistä huonovointisuutta lääkitystä vähennettäessä, vaikka hengitystoiminta säilyy ennallaan tai jopa paranee. Heitä tulee rohkaista jatkamaan inhaloitavaa siklesonidihoitoa ja samanaikaisesti vähentämään systeemisen steroidin käyttöä, ellei objektiivisia lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä ole todettavissa.

Potilaiden, jotka ovat siirtyneet pois suun kautta otettavista steroideista, ja joilla on lisämunuaisten kuorikerroksen toiminnanvajausta, on pidettävä mukanaan "steroidivaroituskorttia". Siitä ilmenee, että he tarvitsevat ylimääräistä systeemistä steroidia stressitilanteissa, joita ovat astmakohtausten paheneminen, rintakehän tulehdukset, vakava muu sairaus, leikkaus, trauma, jne.

Siirtyminen systeemisestä steroidihoidosta inhalaatiohoitoon saattaa joskus tuoda esille allergioita kuten allergista nuhaa tai eksemää, jotka aiemmin ovat pysyneet hallinnassa systeemisellä lääkityksellä.

Lääkkeen oton jälkeen ilmenevä paradoksinen hengitysteiden supistuminen ja välittömästi lisääntyvä pihinä tai muut hengitysteiden supistumisen oireet tulee hoitaa inhaloitavalla lyhytvaikutteisella keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä, jolloin tilanne yleensä helpottuu nopeasti. Potilas tulee tutkia. Alvesco-hoitoa voidaan jatkaa vain, jos tarkan harkinnan jälkeen odotettavissa oleva hyöty on mahdollista riskiä suurempi. On muistettava, että vaikeassa astmassa herkkyys saada hengitysteiden supistuskohtauksia on suuri (ks. kohta 4.8).

Potilaan inhalaatiotekniikka tulee tarkistaa säännöllisin välein ja varmistaa, että inhalaattorin laukaisu tapahtuu samanaikaisesti sisään hengityksen kanssa, jotta optimaalinen määrä lääkettä päätyy keuhkoihin.

Samanaikaista hoitoa ketokonatsolilla tai muilla voimakkailta CYP3A4:n estäjillä tulee välttää, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski (ks. kohta 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

In vitro-tietojen perusteella CYP3A4 on ihmisessä tärkein entsyymi siklesonidin aktiivisen metaboliitin M1:n metabolian kannalta.

Tutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti siklesonidia ja voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia siten, että saavutettiin vakaat pitoisuudet, altistuminen aktiiviselle metaboliitille M 1 lisääntyi noin 3,5 kertaiseksi. Siklesonidille altistuminen ei muuttunut. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja ritonaviiri tai nefinaviiri) käyttöä siklesonidihoidon aikana tulee välttää, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Raskaana oleville naisille ei ole tehty asianmukaisia, kontrolloituja tutkimuksia.

Eläintutkimuksissa glukokortikoidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämä ei ole todennäköistä ihmisillä, kun käytetään suositeltuja inhaloitavia annoksia.

Muiden glukokortikoidien tavoin siklesonidia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen riskin sikiölle. Tällöin tulee käyttää pienintä tehokasta siklesonidiannosta, jota tarvitaan ylläpitämään astman riittävä hoitotasapaino.

Lapsia, joiden äidit ovat saaneet kortikosteroideja raskauden aikana, tulee seurata tarkoin mahdollisen lisämunaisten vajaatoiminnan varalta.

Inhaloitavan siklesonidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Siklesonidin antoa imettäville naisille tulee harkita vain jos odotettu hyöty äidille ylittää mahdollisen riskin lapselle.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Inhaloitavalla siklesonidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on olematon.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Noin 5 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia Alvescolla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa annosvälillä 40 – 1280 mikrogrammaa päivässä. Useimmissa tapauksissa nämä olivat lieviä eivätkä vaatineet Alvesco-hoidon keskeyttämistä.

<b>Esiintyvyys</b>	<b>Melko harvinaiset (&gt; 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset ( 1/10 000 – 1/1000)</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
Sydän		Palpitaatiot**	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu* Paha maku	Vatsakipu* Dyspepsia*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan reaktiot Antopaikan kuivuminen		
Immuunijärjestelmän häiriöt		Angioedeema Yliherkkyys	
Infektiot ja infestaatiot	Sammasinfektiot*		
Hermosto	Päänsärky*		
Psyykkiset häiriöt			Psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus, aggressiivisuus, käyttäytymisen muutokset (pääasiassa lapsilla)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia Inhalaation jälkeinen yskä* Paradoksinen bronkospasmi*		
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma ja ekseema		
Verisuonisto		Hypertensio	

\* Sama tai pienempi esiintyvyys verrattuna lumelääkkeeseen

\*\* Palpitaatioita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa sellaisissa tapauksissa, kun useimmiten samanaikaisesti käytettiin muuta lääkitystä, jolla tiedetään olevan sydänvaikutuksia (esim. teofylliini tai salbutamoli).

Paradoksinen hengitysteiden supistuminen saattaa ilmaantua välittömästi lääkkeen oton jälkeen. Se on epäspesifinen akuutti reaktio kaikille inhaloitaville lääkevalmisteille, ja se saattaa liittyä vaikuttavaan aineeseen, apuaineisiin sekä moniannosinhalaattoria käytettäessä haihtumisesta johtuvaan jäähtymiseen. Vaikeissa tapauksissa tulee harkita Alvesco-hoidon lopettamista.

Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä, etenkin käytettäessä suuria annoksia pitkään. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet, lisämunuaisten suppressio, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden aleneminen, kaihi, viherkaihi (ks. myös kohta 4.4).

#### **4.9 Yliannostus**

**Akuutti:**

Terveet koehenkilöt sietivät 2880 mikrogramman siklesonidin kerta-annoksen hyvin.

Inhaloidun siklesonidin yliannoksen toksisten vaikutusten mahdollisuus on pieni. Akuutti yliannostus ei vaadi erityistä hoitoa.

**Krooninen:**

Pitkään kestäneen siklesonidihoidon (annoksella 1280 mikrogrammaa) jälkeen ei kliinisiä merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta. Jos suositusannostus kuitenkin ylitetään pitkään, lisämunuaisten vajaatoiminta on mahdollinen. Lisämunuaisten reservin seuranta saattaa olla tarpeen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: R03B A08

Siklesonidi sitoutuu pienellä affiniteetilla glukokortikoidireseptoriin. Kerran päivässä inhaloitu siklesonidi muuttuu entsyymaattisesti keuhkoissa päämetaboliitiksi (C21-des-metyylipropionyyliklesonidi), jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus ja jota siitä syystä pidetään aktiivisena metaboliittina.

Neljässä kliinisessä tutkimuksessa siklesonidin on todettu vähentävän yliherkkien potilaiden hengitysteiden hyperreaktiivisuutta adenosiinimonofosfaatille. Maksimaalinen teho havaittiin käytettäessä 640 mikrogramman annosta. Toisessa tutkimuksessa seitsemän päivän siklesonidiesilääkitys hillitsi merkittävästi välittömiä ja viivästyneitä reaktioita inhaloidulle allergeenille. Inhaloidun siklesonidin todettiin myös hillitsevän tulehdussolujen (eosinofiilien kokonaismäärä) ja tulehduksen välittäjien määrän lisääntymistä ysköksessä.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 7-päiväisen hoidon jälkeen 26: n aikuisen astmapotilaan plasman 24 tunnin kortisolin AUC-arvoja. Siklesonidi 320, 640 ja 1280 mikrogrammaa/vrk ei tilastollisesti merkittävästi laskenut plasman kortisolin 24 tunnin keskiarvoja ( $AUC_{(0-24)}/24$  t) eikä annoksesta riippuvaa vaikutusta todettu.

Kliinisessä tutkimuksessa siklesonidia annettiin 320 mikrogrammaa /vrk tai 640 mikrogrammaa /vrk 12 viikon ajan 164 aikuisella mies- ja naispuolisella astmapotilaalla. Kosyntropiinistimulaation (1 ja 250 mikrogrammaa) jälkeen ei todettu mitään merkittäviä muutoksia plasman kortisolitasoissa lumelääkkeeseen verrattuna.

Aikuisille ja nuorille suoritetuissa lumelääkekontrolloiduissa 12 viikon kaksoissokkotutkimuksissa siklesonidin todettiin parantavan keuhkojen toimintaa mitattuna FEV<sub>1</sub>:llä ja PEF:llä, astmaoireiden lievittymisellä ja inhaloidun beeta-2-agonistin tarpeen vähenemisellä.

12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa oli 680 vaikeaa astmaa sairastavaa potilasta, joita oli aiemmin hoidettu flutikasonipropionaatilla (500 – 1000 mikrogrammaa/vrk) tai vastaavalla. Heistä 87,3 %:lle ja 93,3 %:lle ei ilmennyt astman pahenemisvaiheita hoidon aikana, kun heille annettiin 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia. 12 viikon tutkimusjakson lopussa tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevän eron siklesonidin 160 mikrogramman ja 640 mikrogramman vuorokausiannosten välillä, kun tarkasteltiin ensimmäisen tutkimuspäivän jälkeen esiintyneitä pahenemisvaiheita: 43/339 potilasta (= 12,7 %) 160 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä ja 23/341 potilasta (6,7 %) 640 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä (riskisuhde = 0,526; p = 0,0134). Molemmilla siklesonidiannoksilla saatiin vertailukelpoiset FEV<sub>1</sub>-arvot 12 viikon kuluttua. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin 3,8%:lla ja 5%:lla potilaista, joille oli annettu 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia/vrk. Vaikeaa astmaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia, joissa olisi vertailtu 160 mikrogramman, 320 mikrogramman ja 640 mikrogramman vuorokausiannoksia.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Siklesonidi on HFA-134a -ponneainetta ja etanolia sisältävässä liuosaerosolissa, jossa annokset, suihkevahvuudet ja systeeminen altistus ovat lineaarisessa suhteessa toisiinsa.

#### IMEYTYMINEN:

Radioaktiivisesti merkityn siklesonidin suun kautta ja laskimonsisäisellä annolla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että siklesonidi ei imeydy täydellisesti suun kautta annettuna (24,5%). Siklesonidin ja sen aktiivisen metaboliitin hyötyosuus suun kautta annettuna on olematon (<0,5% siklesonidilla, < 1% metaboliitilla). Gammakuvausten perusteella keuhkodepositio on terveissä

koehenkilöissä 52%. Vastaavasti aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on > 50%, kun siklesonidi otetaan moniannosinhalattorilla. Koska aktiivisen metaboliitin hyötyosuus suun kautta annettuna on < 1%, inhaloidun siklesonidin nielty osuus ei vaikuta systeemiseen imeytymiseen.

#### JAKAUTUMINEN:

Terveissä koehenkilöissä laskimoon annetun siklesonidin jakautumisen alkuvaihe oli nopea ja sopi sen korkeaan lipofiilisyyteen. Jakautumistilavuus oli keskimäärin 2,9 l/kg. Siklesonidin seerumin kokonaispuhdistuma on nopea (keskimäärin 2,0 l/h/kg), mikä viittaa runsaaseen erittymiseen maksan kautta. Siklesonidi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin 99%:sti ja sen aktiivinen metaboliitti 98-99%:sti mikä viittaa siihen, että vapaa siklesonidi/aktiivinen metaboliitti sitoutuu melkein täydellisesti plasman proteiineihin.

#### METABOLIA:

Siklesonidi hydrolysoituu ensisijaisesti biologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi esteraasientsyymien kautta keuhkoissa. Tutkimukset mikrosomien entsyymattisesta metaboliasta ihmisen maksassa osoittavat, että tämä yhdiste metaboloituu pääasiassa hydroksyloiduiksi inaktiiviseksi metaboliiteiksi CYP3A4-katalyysin kautta. Lisäksi aktiivisen metaboliitin palautuvia lipofiilisiä rasvahappoesterin konjugaatteja on todettu keuhkoissa.

#### ELIMINAATIO:

Suun kautta ja laskimonsisäisen annon jälkeen siklesonidi poistuu ensisijaisesti ulosteisiin (67%) mikä viittaa siihen, että sappi on pääasiallinen eliminaatioreitti.

#### Farmakokineettiset ominaisuudet potilailla:

##### ASTMAPOTILAAT

Siklesonidin farmakokinetiikan ei ole todettu muuttuneen lievästä astmasta kärsivissä potilaissa terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

##### MUNUAISTEN TAI MAKSAN VAJAATOIMINTA, VANHUKSET

Farmakokineettisten tietojen perusteella ikä ei vaikuta aktiivisen metaboliitin systeemiseen altistukseen.

Heikentynyt maksan toiminta saattaa vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon. Tutkimuksessa, jossa oli heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiviä maksakirroosipotilaita, todettiin suurentunut altistus aktiiviselle metaboliitille.

Koska aktiivinen metaboliitti ei poistu munuaisten kautta, tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot siklesonidista, jotka perustuvat farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tuloksiin eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa eläimillä glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (suulakihalkioita, luustoepämuodostumia). Näillä eläimillä saaduilla tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä suositeltuja annoksia saaneille ihmisille.

Hoitoon liittyvä vaikutus munasarjoihin (atrofia) havaittiin suurimmalla annoksella kahdessa koirilla tehdyssä 12 kuukauden tutkimuksessa. Tämä vaikutus ilmaantui systeemisillä altistuksilla, jotka olivat 5,27 – 8,34 -kertaiset verrattuna 160 µg:n päivittäisannoksilla havaittuihin altistuksiin. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

Muilla glukokortikoideilla tehdyt eläintutkimukset osoittavat, että raskauden aikana saadut farmakologiset glukokortikoidiannokset saattavat lisätä riskiä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen

sekä myöhemmin aikuisiässä sydän- ja verisuonitauti- ja/tai aineenvaihduntasairausriskiä ja/tai riskiä pysyvistä muutoksista glukokortikoidireseptorien tiheydessä, neurotransmitterien vaihtumisnopeudessa ja käyttäytymisessä. Näiden tietojen merkityksestä inhaloitavaa siklesonidia saaneilla ihmisillä ei ole tietoa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Norfluraani (HFA-134a)  
Etanoli, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 annosta - 1 vuotta  
60 ja 120 annosta – 3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Älä altista yli 50°C lämpötiloille.  
Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisikin tyhjältä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Inhalaattori käsittää alumiinista valmistetun paineilmasäiliön, johon on kiinnitetty annosventtiili, suukappale ja suojuus.

30 annosta  
60 annosta  
120 annosta

Sairaalapakkaukset:  
10 x 30 annosta  
10 x 60 annosta  
10 x 120 annosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Potilaille tulee selostaa tarkkaan miten inhalaattoria käytetään oikein (ks. pakkausseloste).

Useimpien sumutemuotoisten painesäiliössä säilytettävien lääkevalmisteiden tavoin tämän lääkevalmisteen terapeuttinen vaikutus saattaa heiketä säiliön ollessa kylmä. Alvesco vapauttaa kuitenkin yhtäläisiä annoksia -10°C - 40°C:n lämpötilassa.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Nycomed GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
D-78467 Konstanz  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Mtnr: Alvesco 160 mikrog/annos 19859

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.06.2005/24.2.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.3.2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla [www.nam.fi](http://www.nam.fi) kotisivuilta