

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciclesonide Sandoz 80 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos
Ciclesonide Sandoz 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ciclesonide Sandoz 80 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

1 painallus (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 80 mikrogrammaa siklesonidia.
Lääkesäiliö on muovisessa kotelossa, jossa on sumutussuutin ja vihreä suojuus.

Ciclesonide Sandoz 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

1 painallus (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 160 mikrogrammaa siklesonidia.
Lääkesäiliö on muovisessa kotelossa, jossa on sumutussuutin ja violetti suojuus.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi painallus sisältää 4,7 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos

Kirkas ja väritön

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ciclesonide Sandoz on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (vähintään 12-vuotiaiden) kroonisen astman hallintaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostussuositus aikuisille ja nuorille:

Ciclesonide Sandoz -valmisteen suositeltu annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, millä saavutetaan astman hoitotasapaino suurimmalle osalle potilaista. Vaikeaa astmaa sairastaville potilaille ja oraalisen kortikosteroidihoidon annoksen pienentämisen tai lopettamisen aikana voidaan käyttää suurempaa, enintään 640 mikrogramman vuorokausiannosta (annetaan 320 mikrogramman annoksina kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 5.1). Potilaalle on annettava inhaloitavaa Ciclesonide Sandoz -valmistettä asianmukaisena annoksena taudin vaikeusasteeseen nähden. Oireiden lievittyminen alkaa 24 tunnin kuluessa Ciclesonide Sandoz -hoidon aloittamisesta. Kun hoitotasapaino on saavutettu, Ciclesonide Sandoz -annos on titrattava yksilöllisesti pienimpään astman hyvän hoitotasapainon ylläpitämiseen tarvittavaan annokseen.

Pienennetty annos, 80 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, saattaa olla joillekin potilaille tehokas ylläpitoannos.

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

Koska vaikeasta astmasta kärsivillä potilailla on riski saada akuutteja kohtauksia, heidän hoitotasapainoan 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 Ciclesonide Sandoz -annos lyhyen jakson ajan [ks. kohta 5.1] tai oraalin kortikosteroidikuuri). Astman vaikea paheneminen tulee hoitaa normaalisti.

Ottaen huomioon potilaiden erityistarpeet, jotka johtuvat vaikeudesta painaa inhalaattoria ja hengittää sisään samanaikaisesti, voidaan Ciclesonide Sandoz -inhalaattoriin liittää AeroChamber Plus Flow-Vu-tilajatkke.

Iäkkäät ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Pediatriset potilaat

Ciclesonide Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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 liuoserosoli. 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 ympärille ja sen jälkeen hengittämään sisään hitaasti ja syvästi.

Sisäänhengityksen aikana inhalaattorin päätä tulee painaa alas. Sen jälkeen potilaan tulee poistaa inhalaattori suustaan ja pidättää hengitystään 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 viikoittain. Inhalaattoria ei saa pestä eikä pottaa veteen.

Ciclesonide Sandoz on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan inhalaatioon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muitakin inhaloitavia kortikosteroideja, Ciclesonide Sandoz -valmistetta 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 Ciclesonide Sandoz -valmistetta ei ole tarkoitettu status asthmaticuksen tai muiden tehohoitoa vaativien akuuttien astma-kohtausten hoitoon.

Kuten muitakaan inhaloitavia kortikosteroideja, myöskään Ciclesonide Sandoz -valmistetta 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 Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymälle tyypilliset piirteet, lisämunuaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden pieneneminen, kaihi ja glaukooma, sekä harvemmin erilaiset psykologiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, mm. psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Siitä syystä on tärkeää, että inhaloitava kortikosteroidiannos säädetään pienimpään hyvän hoitotasapainon säilyttämiseen tarvittavaan annokseen.

Pediatriiset potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoa. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, altistus lääkaineelle todennäköisesti suurenee. Heitä tulee siksi seurata mahdollisten systeemisten vaikutusten varalta.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Inhaloitavan siklesonidin etujen tulisi minimoida oraalisten steroidien tarve. 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 elektiviisiä toimenpiteitä. Häätätapauksissa (lääketieteellisissä tai kirurgisissa) ja sellaisten elektivisten 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 lisämunuaiskuoren vajaatoiminnasta toipuminen saattaa viedä huomattavan pitkään.

Pitkään systeemistä steroidihoitoa tai suuriannoksista steroidihoitoa saaneilla potilailla saattaa esiintyä lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa. Näiden potilaiden lisämunuaisten kuorikerroksen toimintaa tulee tarkkailla säännöllisesti, ja heidän systeemistä steroidiannostaan tulee laskea varovasti.

Noin viikon kuluttua aloitetaan systeemisen steroidin asteittainen poistaminen vähentämällä viikoittain annoksesta 1 mg prednisolonia tai tätä vastaavasti. 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 lopettaneet suun kautta otettavien steroidien käytön, ja joilla on lisämunuaisten kuorikerroksen toiminnanvajausta, on pidettävä mukanaan "steroidivaroituskorttia". Siitä ilmenee, että

he tarvitsevat ylimääräistä systeemistä steroidia stressitilanteissa, joita ovat astma-kohtausten paheneminen, alahengitystieinfektiot, vakava muu sairaus, leikkaus, trauma, jne.

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

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

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

Samanaikainen hoito ketokonatsolilla tai muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kobisistaattia sisältävät valmisteet mukaan lukien, voi lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tällaista yhdistelmää tulee välttää, ellei hyöty potilaalle ole kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunutta riskiä suurempi, jolloin potilasta on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Ciclesonide Sandoz sisältää etanolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,7 mg alkoholia (etanolia) per annos. Alkoholimäärä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tietojen perusteella CYP3A4 on tärkein entsyymi siklesonidin aktiivisen metaboliitin M1:n metaboliassa ihmisellä.

Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti siklesonidia ja voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia siten, että saavutettiin vakaat pitoisuudet, altistuminen aktiiviselle metaboliitille M1 lisääntyi noin 3,5-kertaiseksi. Siklesonidille altistuminen ei muuttunut. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, kobisistaattia sisältävät valmisteet ja ritonaviiri tai nelfinaviiri) käyttöä siklesonidihoidon aikana tulee välttää, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaita on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys ja raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty asianmukaisia, kontrolloituja tutkimuksia.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa 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.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö inhaloitu siklesonidi ihmisillä äidinmaitoon. Siklesonidin antoa imettäville naisille tulee harkita vain, jos odotettu hyöty äidille ylittää mahdollisen riskin lapselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ciclesonide Sandoz -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Noiin 5 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia siklesonidilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa annosvälillä 40–1 280 mikrogrammaa vuorokaudessa. Useimmissa tapauksissa haittavaikutukset olivat lieviä eivätkä vaatineet siklesonidihoidon keskeyttämistä.

Esiintyvyys Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon
Sydän		Palpitaatiot**	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu* Paha maku	Vatsakipu* Dyspepsia*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan reaktiot Antopaikan kuivuminen		
Immuunijärjestelmä		Angioedeema Yliherkkyys	
Infektiot	Suun sieni-infektiot*		
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 kudos	Ekseema ja ihottuma		
Verisuonisto		Hypertensio	

* Sama tai pienempi esiintyvyys verrattuna lumelääkkeeseen

** Palpitaatioita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa tapauksissa, joihin useimmiten liittyi samanaikainen muun sellaisen lääkkeen käyttö, 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 tai moniannosinhalaattoria käytettäessä haihtumisesta johtuvaan jäähtymiseen. Vaikeissa tapauksissa tulee harkita Ciclesonide Sandoz -hoidon lopettamista.

Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia saattaa esiintyä, etenkin käytettäessä suuria annoksia pitkään. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin

oireyhtymälle tyypilliset piirteet, lisämunuaisten suppressio, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, kaihi ja glaukooma (ks. myös kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutti

Terveet koehenkilöt sietivät siklesonidin inhaloidun 2 880 mikrogramman kerta-annoksen hyvin. Inhaloidun siklesonidin yliannoksen toksisten vaikutusten mahdollisuus on pieni. Akuutti yliannostus ei vaadi erityistä hoitoa.

Krooninen

Pitkään kestäneen 1 280 mikrogramman siklesonidiannoksen käytön jälkeen ei havaittu kliinisiä merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta. Jos suositusannostus kuitenkin ylitetään pitkään, lisämunuaisten vajaatoiminta on mahdollinen. Lisämunuareservin seuranta saattaa olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: R03BA08

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 7-päiväisen hoidon jälkeen 26:n aikuisen astmapotilaan plasman 24 tunnin kortisolin AUC-arvoja. Lumelääkkeeseen verrattuna siklesonidi 320, 640 ja 1 280 mikrogrammaa/vrk ei tilastollisesti merkitsevästi 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 aikuiselle mies- ja naispuoliselle astmapotilaalle. Kosyntropiinistimulaation (1 ja 250 mikrogrammaa) jälkeen ei todettu mitään merkittäviä muutoksia plasman kortisolitasoissa lumelääkkeeseen verrattuna.

Aikuisilla ja nuorilla suoritetuissa lumelääkekontrolloiduissa 12 viikon kaksoissokkotutkimuksissa siklesonidin todettiin parantavan keuhkojen toimintaa mitattuna FEV1: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 (500–1 000 mikrogrammaa/vrk) tai vastaavalla. Heistä 87,3 %:lla ja 93,3 %:lla 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 potilaalla (= 12,7 %:lla) 160 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä ja 23/341 potilaalla (6,7 %:lla) 640 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä (riskitiheysuhde = 0,526; p = 0,0134). Molemmilla siklesonidiannoksilla saatiin vertailukelpoiset FEV1-arvot viikon 12 viikon kohdalla. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin 3,8 %:lla ja 5 %:lla potilaista, joille oli annettu 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia/vrk.

52 viikon tutkimuksessa 367:llä lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavalla potilaalla ei astman hoitotasapainoon kohdistuvassa vaikutuksessa todettu merkitsevää eroa suurempien siklesonidiannosten (320 tai 640 mikrogrammaa/vrk) ja pienemmän annoksen (160 mikrogrammaa/vrk) välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Suun kautta ja laskimoon annetulla radioaktiivisesti merkityllä siklesonidilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että siklesonidi ei imeydy täydellisesti suun kautta annettuna (24,5 %). Siklesonidin ja sen aktiivisen metaboliitin hyötyosuus suun kautta annettuna on hyvin vähäinen (< 0,5 % siklesonidilla, < 1 % metaboliitilla). Gammakuvauksen perusteella keuhkodespositio on terveillä koehenkilöillä 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

Terveillä koehenkilöillä laskimoon annetun siklesonidin jakautumisen alkuvaihe oli nopea ja sopi sen korkeaan lipofiilisyyteen. Jakautumistilavuus oli keskimäärin 2,9 l/kg. Siklesonidin seerumin kokonaispuhdistuma on suuri (keskimäärin 2,0 l/h/kg), mikä viittaa runsaaseen erittymiseen maksan kautta. Keskimäärin 99 % siklesonidista ja 98–99 % sen aktiivisesta metaboliitista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin, mikä viittaa siihen, että vapaa siklesonidi/aktiivinen metaboliitti sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Siklesonidi hydrolysoituu ensisijaisesti biologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi esteraasientsyymien kautta keuhkoissa. Tutkimukset ihmisen maksan mikrosomien välittämän jatkometabolian entsyologiasta osoittavat, että tämä yhdiste metaboloituu pääasiassa hydroksyloiduiksi inaktiiviksi metaboliiteiksi CYP3A4-katalyysin kautta. Lisäksi aktiivisen metaboliitin palautuvia lipofiilisiä rasvahappoesterin konjugaatteja on todettu keuhkoissa.

Eliminaatio

Laskimoon tai suun kautta annon jälkeen siklesonidi erittyy ensisijaisesti ulosteisiin (67 %) mikä viittaa siihen, että sappi on pääasiallinen eliminaatioreitti.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Astmapotilaat

Siklesonidin farmakokinetiikan ei ole todettu muuttuneen lievää astmaa sairastavilla potilailla terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikan tietojen perusteella ikä ei vaikuta aktiivisen metaboliitin systeemiseen altistukseen.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Heikentynyt maksan toiminta saattaa vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon. Tutkimuksessa, jossa oli maksakirroosipotilaita, joilla maksan toiminta oli heikentynyt, todettiin suurentunut altistus aktiiviselle metaboliitille.

Koska aktiivinen metaboliitti ei poistu munuaisten kautta, tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Siklesonidin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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 mikrogramman päivittäisannoksilla havaittuihin altistuksiin. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

Muilla glukokortikoideilla tehdyt eläintutkimukset viittaavat siihen, että raskauden aikana saadut farmakologiset glukokortikoidiannokset saattavat lisätä riskiä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen sekä myöhemmin aikuisiässä riskiä sydän- ja verisuonitauteihin ja/tai aineenvaihduntasairauksiin ja/tai pysyviin muutoksiin glukokortikoidireseptorien tiheydessä, neurotransmitterien vaihtumisnopeudessa ja käyttäytymisessä. Näiden tietojen merkityksestä inhaloitavaa siklesonidia saaville ihmisille ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Norfluraani (HFA-134a)
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä.

Älä altista yli 50 °C:n lämpötiloille.

Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisikin tyhjältä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Inhalaattori käsittää alumiinista valmistetun painesäiliön, johon on kiinnitetty annosventtiili, suukappale ja suojus.

Ciclesonide Sandoz 80 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos, vihreä suojus.

Ciclesonide Sandoz 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos, violetti suojus.

Pakkauskoko

120 mitattua annosta

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet

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. Ciclesonide Sandoz vapauttaa kuitenkin yhtäläisiä annoksia –10 °C–40 °C:n lämpötiloissa.

Jos inhalaattori jäähtyy hyvin kylmäksi, ota se pois muovikotelosta ja lämmitä sitä käsiesi välissä muutaman minuutin ajan ennen käyttöä. Älä lämmitä inhalaattoria muilla tavoilla.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ciclesonide Sandoz 80 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos: 41396

Ciclesonide Sandoz 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos: 41397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciclesonide Sandoz 80 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning
Ciclesonide Sandoz 160 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciclesonide Sandoz 80 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning

1 sprayning (dos levererad från munstycket) innehåller 80 mikrogram ciklesonid.
Läkemedelsbehållaren är placerad i ett plastfodral med ett spraymunstycke och grönt skyddslock.

Ciclesonide Sandoz 160 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning

1 sprayning (dos levererad från munstycket) innehåller 160 mikrogram ciklesonid.
Läkemedelsbehållaren är placerad i ett plastfodral med ett spraymunstycke och violett skyddslock.

Hjälpämne med känd effekt

1 sprayning innehåller 4,7 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning

Klar och färglös

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciclesonide Sandoz är avsett för underhållsbehandling av kronisk astma hos vuxna och ungdomar (från 12 år och uppåt).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar:

Rekommenderad dos av Ciclesonide Sandoz är 160 mikrogram en gång dagligen, vilket leder till astmakontroll hos de flesta patienterna. Hos patienter med svår astma, och medan orala kortikosteroider trappas ned eller sätts ut, kan en högre dos på upp till 640 mikrogram/dag användas (givet som 320 mikrogram två gånger dagligen) (se avsnitt 5.1). Patienterna ska få den dos inhalerad Ciclesonide Sandoz som är lämplig med tanke på sjukdomens svårighetsgrad. Symtomen börjar förbättras inom 24 timmar efter behandlingsstart med Ciclesonide Sandoz. När kontroll väl uppnåtts ska dosen av Ciclesonide Sandoz individualiseras och titreras till lägsta möjliga dos som krävs för att upprätthålla god astmakontroll.

Dosreduktion till 80 mikrogram en gång dagligen kan vara en effektiv underhållsdos för vissa patienter.

Ciclesonide Sandoz bör helst administreras på kvällen, även om dosering av Ciclesonide Sandoz på morgonen också har visat sig vara effektivt. Slutligt avgörande om huruvida dosen ska ges på kvällen eller morgonen bör fattas av behandlande läkare.

Patienter med svår astma löper risk att få akuta attacker. Regelbunden utvärdering av astmakontroll, inklusive lungfunktionstester, ska göras hos dessa patienter. En ökande användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtom tyder på försämrad astmakontroll. Patienterna måste kontakta läkare om behandling med kortverkande bronkdilaterare upplevs bli mindre effektiv, eller om behovet av inhalationer ökar. I denna situation bör patienterna återigen bedömas och behovet av ökad antiinflammatorisk behandling övervägas (t.ex. en högre Ciclesonide Sandoz-dos under en kort period [se avsnitt 5.1] eller en oral kortikosteroidkur). Svåra exacerbationer av astma ska behandlas på sedvanligt sätt.

För patienter med särskilda behov, t.ex. sådana som tycker att det är svårt att trycka på inhalatorn och andas in samtidigt, kan Ciclesonide Sandoz användas med en AeroChamber Plus Flow-Vu spacer.

Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosen behöver inte anpassas till äldre patienter eller till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ciclesonide Sandoz för barn i åldern 0 till 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Patienten behöver instrueras om korrekt användning av inhalatorn.

Om inhalatorn är ny eller inte använts på en vecka eller mer ska tre puffar tryckas av i luften.

Inhalatorn behöver inte skakas, eftersom den innehåller en spraylösning. Under inhalation ska patienten helst sitta eller stå, och inhalatorn ska hållas upprätt, med tummen mot botten, under munstycket. Informera patienten om att ta av skyddslocket på munstycket, placera inhalatorn i munnen, sluta läpparna kring munstycket och andas in långsamt och djupt. Under inandningen genom munnen ska överdelen på inhalatorn tryckas ned. Patienten ska därefter ta bort inhalatorn från munnen och hålla andan i ungefär 10 sekunder eller så länge som det känns bra. Patienten får inte andas ut i inhalatorn. Slutligen ska patienten andas ut långsamt och sätta tillbaka skyddslocket på munstycket. Munstycket ska rengöras en gång i veckan med en torr pappersservett eller trasa. Inhalatorn får inte diskas eller läggas i vatten.

Ciclesonide Sandoz är endast avsett för inhalation.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom alla kortikosteroider för inhalation bör Ciclesonide Sandoz ges med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos och till patienter med svamp-, virus- eller bakterieinfektion, och endast om dessa infektioner samtidigt behandlas adekvat.

Liksom alla kortikosteroider för inhalation är Ciclesonide Sandoz inte indicerat vid behandling av *status asthmaticus* eller andra akuta episoder av astma där intensivvård krävs.

Liksom alla kortikosteroider för inhalation är Ciclesonide Sandoz inte ämnat att lindra akuta astmasymtom där en kortverkande bronkdilaterare för inhalation krävs. Patienten ska rekommenderas att ha sådan akutmedicin tillgänglig.

Kortikosteroider för inhalation kan ge upphov till systemiska effekter, särskilt vid höga doser ordinerade för längre perioder. Sannolikheten för sådana effekter är dock mycket mindre än med orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter är Cushings syndrom, cushingoida drag, binjrehämning, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bëntäthet, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggressivitet (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att dosen kortikosteroider för inhalation titreras till lägsta dos vid vilken en effektiv astmakontroll bibehålls.

Pediatrik population

Regelbundna längdkontroller rekommenderas för barn och ungdomar som under längre tid behandlas med kortikosteroider för inhalation. Om längdtillväxten hämmas ska behandlingen omprövas med målet att minska dosen kortikosteroider för inhalation, om möjligt till den lägsta dosen vid vilken en effektiv astmakontroll uppnås. Det bör dessutom övervägas om patienten ska remitteras till en barnläkare specialiserad på lungsjukdomar.

Nedsatt leverfunktion

Data saknas för patienter med svår leverfunktionsnedsättning. En ökad exponering förväntas för patienter med svår leverfunktionsnedsättning. Dessa patienter ska därför övervakas med avseende på potentiella systemiska effekter.

Försämrad binjurekapacitet

Fördelarna med inhalerad ciklesonid bör minska behovet av orala steroider till ett minimum. Patienter som överförs från orala steroider löper emellertid en kvarstående risk för försämrad binjurekapacitet under avsevärd tid efter övergången till ciklesonid för inhalation. Risken för dessa symtom kan kvarstå under någon tid.

Dessa patienter kan kräva specialistbedömning för att fastställa omfattningen av binjurens funktionsnedsättning före elektiva ingrepp. Möjligheten av en kvarstående binjrehämning bör alltid beaktas vid akuta tillstånd (medicinska eller kirurgiska) och vid sådana elektiva ingrepp som sannolikt medför stress, och behovet av lämplig kortikosteroidbehandling bör övervägas.

Överföring av patienter som behandlas med orala kortikosteroider:

Vid överföring av patienter som är beroende av orala steroider till inhalerad ciklesonid, och vid påföljande behandling, krävs särskild försiktighet eftersom återhämtningen från nedsatt binjrebarksfunktion, orsakad av långvarig systemisk steroidbehandling, kan ta avsevärd tid.

Patienter som behandlats med systemiska steroider under långa perioder eller i hög dos kan ha en binjrebarkshämning. Hos dessa patienter bör binjrebarksfunktionen övervakas regelbundet och dosen systemiska steroider minskas försiktigt.

Efter ungefär en vecka påbörjas en gradvis utsättning av den systemiska steroiden genom en minskning av dosen med 1 mg prednisolon per vecka eller motsvarande. För underhållsdoser av prednisolon som överskrider 10 mg dagligen kan det vara lämpligt att försiktigt genomföra större dosreduktioner med intervaller på en vecka.

Vissa patienter känner ett ospecifikt obehag under utsättningsfasen trots bibehållen eller till och med förbättrad lungfunktion. De ska uppmanas att fortsätta med inhalerad ciklesonid och samtidig nedtrappning av den systemiska steroiden, om det inte finns objektiva tecken på binjureinsufficiens.

Patienter som överförts från orala steroider och vars binjrebarksfunktion fortfarande är nedsatt ska bära ett steroidvarningskort som visar att de behöver tillägg av systemiska steroider under perioder av stress, t.ex. förvärrade astmaattacker, luftvägsinfektioner, svårare tillstötande sjukdom, kirurgi, trauma etc.

När systemisk steroidbehandling ersätts med inhalationsbehandling uppdagas ibland allergier såsom allergisk rinit eller eksem, som tidigare kontrollerats med det systemiska läkemedlet.

Efter administrering kan paradoxal bronkospasm med plötsligt ökad väsande andning eller andra symtom på bronkkonstriktion inträffa. Dessa symtom ska behandlas med inhalation av en kortverkande bronkdilaterare, vilket vanligtvis ger snabb lindring. Patienten ska bedömas, och behandlingen med Ciclesonide Sandoz ska endast fortsätta om den förväntade nyttan, efter noggrant övervägande, bedöms vara större än den möjliga risken. Korrelationen mellan astmans svårighetsgrad och allmän känslighet för akuta reaktioner i bronkerna ska beaktas (se avsnitt 4.8).

Patientens inhalationsteknik bör kontrolleras regelbundet för att säkerställa att aktiveringen av inhalatorn är synkroniserad med inandningen så att en optimal lungdeposition säkerställs.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare, även preparat som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas, såvida inte nyttan väger tyngre än den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar. Patienterna ska i så fall monitoreras med avseende på systemiska kortikosteroidbiverkningar (se avsnitt 4.5).

Ciclesonide Sandoz innehåller etanol

Detta läkemedel innehåller 4,7 mg alkohol (etanol) per dos. Mängden i en dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-data tyder på att CYP3A4 är det viktigaste enzymet i metabolismen av ciklesonids aktiva metabolit M1 hos människa.

I en läkemedelsinteraktionsstudie där ciklesonid och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gavs samtidigt, så att *steady state* uppnåddes, ökade exponeringen för den aktiva metaboliten M1 ca 3,5 gånger medan exponeringen för ciklesonid inte påverkades. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, preparat innehållande kobicistat samt ritonavir eller nelfinavir) undvikas, om inte nyttan väger tyngre än den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar. Patienterna ska i så fall monitoreras med avseende på systemiska kortikosteroidbiverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet och graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

I djurstudier har glukokortikoider visat sig framkalla missbildningar (se avsnitt 5.3). Detta förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade inhalationsdoser.

Liksom vid bruk av andra glukokortikoider bör ciklesonid endast användas under graviditet om den möjliga nyttan för modern bedöms vara större än den potentiella risken för fostret. Lägsta effektiva dos ciklesonid som behövs för att upprätthålla adekvat astmakontroll ska användas.

Spädbarn till mödrar som tagit kortikosteroider under graviditeten ska observeras noga avseende hypoadrenalism.

Amning

Det är okänt om ciklesonid utsöndras i bröstmjölk. Administrering av ciklesonid till ammande kvinnor ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än den möjliga risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ciclesonide Sandoz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Cirka 5 % av patienterna upplevde biverkningar i kliniska studier med ciklesonid inom dosområdet 40 till 1 280 mikrogram per dag. Till största delen var dessa lindriga och krävde inte utsättande av behandlingen med ciklesonid.

Frekvens	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Organsystem			
Hjärtsjukdomar		Palpitationer**	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar* Dålig smak i munnen	Buksmärta* Dyspepsi*	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Reaktioner vid administreringsstället Torrhet vid administreringsstället		
Immunsystemsjukdomar		Angioödem Överkänslighet	
Infektioner och infestationer	Orala svampinfektioner*		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		
Psykiatriska sjukdomar			Psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression, aggression, beteendeförändringar (främst hos barn)
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Dysfoni Hosta efter inhalation* Paradoxal bronkospasm*		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Eksem och utslag		
Vaskulära sjukdomar		Hypertension	

* Samma eller lägre incidens jämfört med placebo

** Palpitationer observerades i kliniska studier i fall där patienten oftast samtidigt medicinerades med läkemedel med kända effekter på hjärtat (t.ex. teofyllin eller salbutamol).

Paradoxal bronkospasm kan uppstå omedelbart efter administrering och är en ospecifik akut reaktion mot alla inhaleda läkemedel. Reaktionen kan vara relaterad till den aktiva substansen, hjälpämnen eller avkylningen som orsakas av avdunstningen vid användning av en flerdosinhalator. I svåra fall ska utsättning av Ciclesonide Sandoz övervägas.

Kortikosteroider för inhalation kan ge upphov till systemiska effekter, särskilt vid höga doser under längre perioder. Till möjliga systemiska effekter hör Cushings syndrom, cushingoida drag, binjureshämning, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom (se även avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Akut

En singeldos på 2 880 mikrogram ciklesonid inhalerad av friska frivilliga tolererades väl. Potentialen är låg för akuta toxiska effekter efter en överdos av inhalerad ciklesonid. Efter akut överdosering finns inget behov av någon speciell behandling.

Kronisk

Efter långvarig administrering av 1 280 mikrogram ciklesonid sågs inga kliniska tecken på binjrehämning. Om högre doser än de rekommenderade ges under längre perioder kan dock viss grad av binjrehämning inte uteslutas. Monitorering av binjrekapaciteten kan vara nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer; glukokortikoider, ATC-kod: R03BA08

Verkningsmekanism

Ciklesonid visar låg bindingsaffinitet till glukokortikoidreceptorn. Efter oral inhalation ombildas ciklesonid enzymatiskt i lungorna till huvudmetaboliten (C21-desmetylpropionylciklesonid) som har uttalad antiinflammatorisk aktivitet och därför anses vara den aktiva metaboliten.

Klinisk effekt och säkerhet

I fyra kliniska studier har ciklesonid visats minska luftvägarnas hyperresponsivitet för adenosinmonofosfat hos överkänsliga patienter. Maximal effekt sågs vid dosen 640 mikrogram. I en annan studie dämpade förbehandling med ciklesonid i sju dagar signifikant de tidiga och sena reaktionerna efter provokation med inhalerad allergen. Behandling med inhalerad ciklesonid visade sig också dämpa ökningen av inflammatoriska celler (totalmängd eosinofiler) och inflammatoriska mediatorer i sputum.

En kontrollerad studie jämförde AUC för kortisol i plasma vid 24 timmar hos 26 vuxna astmatiska patienter efter 7 dagars behandling. Jämfört med placebo ledde behandling med ciklesonid 320, 640 respektive 1 280 mikrogram/dag inte till någon statistiskt signifikant minskning av genomsnittlig 24-timmars plasmakortisol ($AUC_{(0-24)}/24$ timmar), och ingen dosberoende effekt kunde heller observeras.

I en klinisk studie med 164 vuxna manliga och kvinnliga astmapatienter gavs ciklesonid i doser på 320 mikrogram eller 640 mikrogram dagligen under 12 veckor. Efter stimulering med 1 och 250 mikrogram cosyntropin sågs inga signifikanta skillnader i plasmakortisolnivåerna jämfört med placebo.

Dubbelblinda placebokontrollerade studier med 12 veckors duration hos vuxna och ungdomar har visat att behandling med ciklesonid gav förbättrad lungfunktion mätt med FEV₁ och PEF, förbättrad astmasymtomkontroll och minskat behov av inhalerad beta-2-agonist.

I en 12-veckors studie på 680 patienter med svår astma, som tidigare behandlats med 500–1 000 mikrogram flutikasonpropionat om dagen eller motsvarande, förblev 87,3 % respektive 93,3 % av patienterna exacerbationsfria under behandling med 160 respektive 640 mikrogram ciklesonid. I slutet av studieperioden på 12 veckor visade resultaten en statistiskt signifikant skillnad mellan dygnsdoserna 160 mikrogram och 640 mikrogram ciklesonid med avseende på förekomst av en exacerbation efter studiens första dag: 43 patienter av 339 (= 12,7 %) i gruppen som fick 160 mikrogram per dag och 23 patienter av 341 (= 6,7 %) i gruppen som fick 640 mikrogram per dag (hazardkvot = 0,526, $p = 0,0134$). De båda ciklesoniddoserna gav jämförbara FEV₁-värden efter 12 veckor. Behandlingsrelaterade biverkningar observerades hos 3,8 % respektive 5 % av patienterna som behandlades med 160 eller 640 mikrogram ciklesonid om dagen.

Ytterligare en 52-veckors studie på 367 patienter med lindrig till medelsvår astma kunde inte påvisa signifikant skillnad i effekt av högre doser av ciklesonid (320 eller 640 mikrogram per dag) jämfört med en lägre dos (160 mikrogram per dag) för astmakontroll.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ciklesonid ges som en spraylösning i HFA-134a-drivgas och etanol, som visar ett linjärt förhållande mellan olika doser, puffstyrkor och systemisk exponering.

Absorption

Studier med peroral och intravenös dosering av radioaktivt märkt ciklesonid har visat en ofullständig oral absorption (24,5 %). Den orala biologiska tillgängligheten av både ciklesonid och dess aktiva metabolit är försumbar (< 0,5 % för ciklesonid, < 1 % för metaboliten). I ett γ -scintigrafiexperiment visades att lungdepositionen är 52 % hos friska individer. I enlighet med detta värde är den systemiska biotillgängligheten av den aktiva metaboliten > 50 % när ciklesonid administreras via flerdosinhalator. Eftersom den perorala biotillgängligheten av den aktiva metaboliten är < 1 % bidrar inte den svalda delen av inhalerad ciklesonid till systemisk absorption.

Distribution

Efter intravenös administrering till friska individer var den initiala distributionsfasen för ciklesonid snabb och i linje med dess höga lipofilitet. Distributionsvolymen var i genomsnitt 2,9 l/kg. Ciklesonids totala serumclearance är högt (i medeltal 2,0 l/tim/kg), vilket tyder på en hög leverextraktion. Andelen ciklesonid som binds till humana plasmaproteiner var i genomsnitt 99 %, och motsvarande siffra för den aktiva metaboliten var 98–99 %, vilket tyder på en nästan fullständig bindning till plasmaproteiner av cirkulerande ciklesonid/aktiv metabolit.

Metabolism

Ciklesonid hydrolyseras främst till sin biologiskt aktiva metabolit av esterasenzymer i lungan. Studier av enzymer involverade i ytterligare nedbrytning via humana levermikrosomer visade att denna förening huvudsakligen metaboliseras till inaktiva hydroxylerade metaboliter genom CYP3A4-katalys. Dessutom upptäcktes reversibla lipofila fettsyraesterkonjugat av den aktiva metaboliten i lungorna.

Eliminering

Ciklesonid utsöndras efter oral och intravenös administrering huvudsakligen via faeces (67 %), vilket indikerar att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Astmatiska patienter

Ciklesonid visar inga skillnader i farmakokinetiken hos lindrigt astmatiska patienter jämfört med hos friska individer.

Äldre

Enligt populationsfarmakokinetiska data har åldern ingen inverkan på den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Nedsatt leverfunktion kan påverka elimineringen av kortikosteroider. I en studie som omfattade patienter med levercirros och nedsatt leverfunktion observerades högre systemisk exponering för den aktiva metaboliten.

Eftersom den aktiva metaboliten inte utsöndras genom njurarna har studier på patienter med nedsatt njurfunktion inte utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier av ciklesonid avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I djurstudier avseende reproduktionstoxicitet har glukokortikosteroider visat sig framkalla missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). Dessa djurexperimentella resultat förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderad dosering.

En behandlingsrelaterad effekt på äggstockarna (atrofi) observerades vid maxdosen i två 12-månaders studier på hund. Effekten uppträdde vid systemiska exponeringar som var 5,27–8,34 gånger den exponering som konstaterats för dagsdosen 160 mikrogram. Det är inte känt i vilken mån detta fynd är relevant för människa.

Djurförsök med andra glukokortikoider har visat att administrering av farmakologiska doser av glukokortikoider under graviditet kan medföra en ökad risk för intrauterin tillväxthämning, hjärt- och kärlsjukdom och/eller metabolisk sjukdom i vuxen ålder och/eller risk för permanenta förändringar i antalet glukokortikoidreceptorer och i neurotransmittoromsättning och -funktion. Vilken relevans dessa data har för människa som ges ciklesonid genom inhalation är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Behållaren innehåller en spraylösning.

Får ej utsättas för temperaturer högre än 50 °C.

Behållaren får inte punkteras, brytas sönder eller brännas ens när den är tom.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn består av en tryckbehållare av aluminium och är försluten med en doseringsventil, ett munstycke och skyddslock.

Ciclesonide Sandoz 80 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning har ett grönt skyddslock.

Ciclesonide Sandoz 160 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning har ett violett skyddslock.

Förpackningsstorlek

120 uppmätta doser

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienterna bör få noggranna instruktioner om korrekt användning av inhalatorn (se bipacksedeln).

Liksom med de flesta inhalationsläkemedel i tryckbehållare kan den terapeutiska effekten av detta läkemedel minska när behållaren är kall. Ciclesonide Sandoz levererar emellertid en jämn dos från -10 °C till 40 °C.

Om inhalatorn blivit mycket kall, ta ut den ur plastfodralet och värm den i händerna i några minuter före användning.

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ciclesonide Sandoz 80 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning: 41396

Ciclesonide Sandoz 160 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning: 41397

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.12.2023