

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza**  
Pakovanje: ukupno 10 mL, kontejner pod pritiskom, 1 x 120 doza  
**Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza**  
Pakovanje: ukupno 5 mL, kontejner pod pritiskom, 1 x 60 doza

Proizvođač: **TAKEDA GMBH**

Adresa: **Robert-Bosch-Strasse 8, Singen, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

Adresa: **Bulevar Zorana Đinđića 64a, Beograd-Novi Beograd**

## 1. IME LEKA

Alvesco<sup>®</sup>, 80 mikrograma/doza, rastvor za inhalaciju pod pritiskom  
Alvesco<sup>®</sup>, 160 mikrograma/doza, rastvor za inhalaciju pod pritiskom

INN: ciklesonid

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (aktuacija) sadrži 80 mikrograma ciklesonida.  
Jedna oslobođena doza (aktuacija) sadrži 160 mikrograma ciklesonida.

Spisak pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju pod pritiskom  
Bezbojan rastvor.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Kontrola perzistentne astme kod odraslih i adolescenata (uzrasta 12 godina i starijih).

### 4.2. Doziranje i način primene

Lek je namenjen za inhalacionu upotrebu.

#### Preporučeno doziranje za odrasle i adolescente:

Preporučena doza leka Alvesco je 160 mikrograma jednom dnevno, što dovodi do uspostavljanja kontrole astme kod većine pacijenata. Kod pacijenata sa teškim oblikom astme, tromesečna studija je pokazala da doza od 640 mikrograma na dan (podeljeno na 320 mikrograma dva puta dnevno) dovodi do redukcije učestalosti egzacerbacija, ali bez poboljšanja funkcije pluća (videti odeljak 5.1). Smanjenje doze na 80 mikrograma jednom dnevno kod nekih pacijenata može da bude efikasno kao doza održavanja.

Bolje je da se lek Alvesco upotrebljava uveče, mada se i jutarnje uzimanje propisane doze leka Alvesco pokazalo delotvornim. Konačnu odluku o tome da li lek treba davati ujutru ili uveče treba prepustiti lekaru.

Poboljšanje simptomatologije počinje tokom prva 24 sata primene leka Alvesco. Po uspostavljanju kontrole, doziranje preparata treba podešavati individualno i titrirati do minimalne doze potrebne za održavanje dobre kontrole astme.

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

Pacijenti sa teškim oblikom astme, kod kojih postoji opasnost od akutnih napada, redovno treba da se kontrolišu uključujući testove za funkciju pluća. Učestala upotreba kratkodelujućih bronhodilatatora koji treba da olakšaju akutne simptome ukazuje na pogoršanje stanja pacijenta usled neadekvatne kontrole astme. Ukoliko pacijenti konstatuju da lečenje kratkodelujućim bronhodilatatorima postaje nedovoljno efikasno ili da im je potrebno više inhalacija nego obično, treba da potraže medicinsku pomoć. U tom slučaju treba ponovo proceniti stanje pacijenta i razmotriti potrebu za pojačavanjem antiinflamatorne terapije (npr. korišćenje većih doza leka Alvesco u kratkom periodu [videti odeljak 5.1] ili oralnih kortikosteroida). Ozbiljno pogoršanje astme treba tretirati na uobičajeni način.

Da bi se odgovorilo specifičnim potrebama pacijenata, kao na primer prevazilaženje teškoće da se istovremeno vrši pritisak na inhaler i udiše, Alvesco može da se koristi zajedno sa AeroChamberPlus nastavkom u vidu komore.

#### Stariji pacijenti i pacijenti sa poremećenom funkcijom bubrega ili jetre

Nema potrebe za prilagođavanje doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre ili bubrega.

#### Pedijatrijska populacija

Efikasnost leka Alvesco, kod dece ispod 12 godina, nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

#### Instrukcije za upotrebu / korišćenje:

Pacijenta treba obučiti da pravilno upotrebljava inhaler.

Ukoliko je inhaler nov ili nije korišćen nedelju ili više dana, treba ga tri puta izduvati u vazduh. Nema potrebe da se inhaler protrese pošto se radi o rastvoru za aerosol.

Najbolje je da pacijent u toku inhalacije sedi ili stoji, a inhaler treba da se drži uspravno sa palcem ispod nastavka za usta.

Pacijent treba da ukloni zaštitni poklopac sa usnog nastavka, stavi inhaler u usta, sklopi usne oko usnog nastavka i sporo i duboko udahne. U toku udisaja na usta, gornji deo inhalera treba pritisnuti nadole. Pacijent potom treba da ukloni inhaler iz usta i zaustavi dah oko 10 sekundi, ili onoliko koliko može da izdrži bez nelagodnosti. Pacijent ne treba da izdiše u inhaler. Konačno, pacijent treba polako da izdahne i vrati zaštitni poklopac na usni nastavak.

Jednom nedeljno usni nastavak treba da se očisti suvom vatom ili tkaninom. Inhaler ne treba da se pere niti stavlja u vodu.

Za detaljnije instrukcije pogledati Uputstvo za lek.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na ciklesonid ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i sve kortikosteroide za inhalacionu upotrebu, lek Alvesco treba sa oprezom da se koristi kod pacijenata sa aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća i pacijenata sa gljivičnim, virusnim ili bakterijskim infekcijama.

Kao svi kortikosteroidi za inhalacionu upotrebu, lek Alvesco nije indikovani za terapiju statusa astmatikusa ili drugih akutnih epizoda astme gde se zahtevaju intenzivne mere.

Kao svi kortikosteroidi za inhalacionu upotrebu, lek Alvesco nije predviđen za ublažavanje akutnih simptoma astme gde je neophodna primena kratkododelujućih bronhodilatatora. Pacijentima treba savetovati da uz sebe, u slučaju potrebe, imaju ovakve lekove (kratkodelujuće bronhodilatatore) za hitno olakšavanje simptoma.

Može doći do pojave sistemskih dejstava inhaliranih kortikosteroida, pogotovo prilikom upotrebe većih doza inhalacionih kortikosteroida tokom dužeg vremenskog perioda. Ova dejstva se mnogo ređe javljaju u odnosu na oralne kortikosteroide. Moguća sistemska dejstva uključuju supresiju nadbubrežnih žlezda, zastoj u rastu dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom. Ređe se može javiti niz psiholoških efekata ili efekti na ponašanje, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaj spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (posebno kod dece). Stoga je važno da doza inhaliranih kortikosteroida bude titrirana na najmanji mogući nivo koji omogućava efikasno održavanje kontrole astme.

Kod dece i adolescenata koji su na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima za inhalacionu upotrebu se preporučuje redovna kontrola visine tela. Ako dođe do usporavanja rasta, treba preispitati terapiju sa ciljem smanjenja doze inhalacionog kortikosteroida, ako je moguće do najmanje doze pri kojoj se održava efikasna kontrola astme. Dodatno, treba razmotriti mogućnost da se pacijent uputi kod dečijeg pulmologa.

Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre nema podataka. Kod tih pacijenata se očekuje povećana izloženost, i oni moraju da se prate zbog moguće pojave sistemskih efekata.

Korist od upotrebe inhalacionog ciklesonida treba da smanji potrebu za oralnim steroidima. Međutim, pacijenti koji se prebacuju sa oralnih steroida na inhalacioni ciklesonid su još izvesno vreme pod rizikom od smanjenja adrenalne rezerve. Mogućnost neželjenih posledica može trajati izvesno vreme.

Pacijentima može biti potreban savet specijaliste da bi se utvrdio stepen poremećaja adrenalne funkcije pre elektivne procedure. U hitnim slučajevima (internističkim ili hirurškim) i kod situacija koje mogu da izazovu stres, uvek treba uzeti u obzir mogućnost rezidualnog pogoršanja adrenalnog odgovora, i treba razmotriti mogućnost odgovarajućeg lečenja kortikosteroidima.

Za prebacivanje pacijenata sa oralnih na inhalacione kortikosteroide:

Prebacivanje pacijenata sa oralnih steroida na Alvesco i njihovo dalje lečenje zahteva posebnu pažnju s obzirom da oporavak od poremećaja adrenokortikalne funkcije, uzrokovane produženom primenom

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

sistemskih steroida može potrajati duži vremenski period.

Kod pacijenata koji su tokom dužeg vremenskog perioda lečeni sistemskim steroidima ili su bili lečeni visokim dozama, može da dođe do adrenokortikalne supresije. Kod ovih pacijenata treba redovno pratiti adrenokortikalnu funkciju i sa oprezom smanjivati dozu sistemskih steroida.

Posle otprilike nedelju dana započinje postepeno obustavljanje primene sistemskih steroida smanjenjem doze po 1 mg prednizolona ili njemu odgovarajućeg steroida nedeljno. U slučaju da je doza održavanja prednizolona veća od 10 mg dnevno, primenljivo je veće smanjivanje doze u nedeljnim intervalima, uz odgovarajući oprez.

Neki pacijenti se osećaju loše (na nespecifičan način) tokom faze obustavljanja terapije uprkos održavanju ili čak poboljšanju respiratorne funkcije. Ukoliko nema objektivnih znakova adrenokortikalne insuficijencije, takve pacijente treba ohrabriti da istraju sa primenom inhalacionog ciklesonida i na taj način izbegnu sistemske steroide.

Pacijenti prebačeni sa oralnih steroida čije su adrenokortikalne funkcije i dalje narušene, treba da poseduju karticu sa upozorenjem da su im neophodni dodatni sistemski steroidi tokom perioda stresa, npr. tokom pojačanih astmatičnih napada, infekcija pluća, ozbiljnih tekućih bolesti, operacije, povreda itd.

Prelazak sa terapije sistemskim steroidima na inhalacionu terapiju, ponekad dovodi do demaskiranja postojećih alergija kao što su alergijski rinitis ili ekcem koji su ranije bili pod kontrolom upotrebom sistemskog leka.

Paradoksalni bronhospazam praćen otežanim disanjem ili drugim simptomima bronhokonstrikcije do kojih dolazi nakon uzimanju doze, treba lečiti inhalacionim kratkododelujućim bronhodilatatorima, što najčešće dovodi do brzog poboljšanja. Po proceni stanja pacijenta treba nastaviti terapiju lekom Alvesco samo u slučaju da je posle brižljivog razmatranja ocenjeno da je očekivana korist veća od mogućeg rizika. Treba uzeti u obzir korelaciju između ozbiljnosti astme i opšte sklonosti akutnim bronhijalnim reakcijama (videti odeljak 4.8).

Pacijentovu tehniku inhaliranja treba redovno kontrolisati da bi se osiguralo da se inhaliranje adekvatno sprovodi, na način koji obezbeđuje optimalni unos leka do pluća.

Treba izbegavati istovremenu upotrebu ketokonazola ili drugih snažnih inhibitora CYP3A4, čak i kada korist prevazilazi povećani rizik od pojave sistemskih neželjenih reakcija na kortikosteroide (videti odeljak 4.5).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco®; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco®; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

*In vitro* podaci ukazuju da je kod ljudi CYP3A4 glavni enzim uključen u metabolizam aktivnog metabolita ciklesonida M1.

U studiji lek-lek interakcije u stanju ravnoteže sa ciklesonidom i ketokonazolom kao snažnim inhibitorom sistema citohroma CYP3A4, izloženost aktivnom metabolitu M1, povećava se otprilike 3,5 puta, dok se izloženost ciklesonidu ne menja. Zbog toga treba izbegavati istovremenu upotrebu snažnih inhibitora CYP 3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola i ritonavira ili nelfinavira), osim ako očekivana korist prevazilazi povećani rizik od pojave sistemskih neželjenih reakcija na kortikosteroide.

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Nema ili ima ograničen broj podataka o upotrebi leka ciklesonid kod trudnica.

U studijama na životinjama pokazano je da glikokortikoidi izazivaju malformacije (videti odeljak 5.3). Ovi podaci nisu relevantni za ljude koji dobijaju preporučenu dozu za inhalaciju.

Kao i u slučaju drugih glukokortikoida, ciklesonid ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko potencijalna korist za majku opravdava mogući rizik po fetus. Treba da se primenjuje najniža efikasna doza ciklesonida potrebna za adekvatno održavanje kontrole astme.

Decu majki koje su primale kortikosteroide za vreme trudnoće treba pažljivo kontrolisati na hipoadrenalizam.

##### Dojenje

Nije poznato da li se ciklesonid/njegovi metaboliti izlučuje u majčino mleko. Primenu leka ciklesonid kod žena koje doje treba razmotriti samo kadaje očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za dete.

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Ciklesonid upotrebljen inhalaciono nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanjem mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Kod oko 5% pacijenata došlo je do pojave neželjenih reakcija u toku kliničkih ispitivanja sa lekom Alvesco primenjenim u dozi od 40 do 1280 mikrograma dnevno. U većini slučajeva reakcije su bile umerene i nisu zahtevale prekid lečenja lekom Alvesco.

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

<b>Učestalost</b> <i>Klasa organskog sistema</i>	<b>Povremena</b> (≥1/1000, <1/100)	<b>Retka</b> (≥1/10000, <1/1000)	<b>Nepoznata</b>
Kardiološki poremećaji		Palpitacije**	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje* Poremećaj ukusa	Abdominalni bol* Dispepsija*	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu aplikacije Osećaj suvoće na mestu aplikacije		
Imunološki poremećaji		Angioedem Hipersenzitivnost	
Infekcije i infestacije	Gljivične infekcije usne duplje*		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja*		
Psihijatrijski poremećaji			Psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresija, poremećaji ponašanja (pretežno kod dece)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Promuklost Kašalj posle inhalacije* Paradoksalni bronhospazam*		
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Rkcem i osip		
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	

\* Slična ili manja incidenca u poređenju sa placebom.

\*\* Palpitacije su uočene u kliničkim ispitivanjima, većinom u slučajevima gde je dolazilo do zabune zbog istovremene upotrebe lekova sa poznatim efektom na srce (npr. teofilin ili salbutamol).

Paradoksalni bronhospazam može da se javi neposredno po upotrebi i to kao nespecifična akutna reakcija na sve inhalirane lekove, što može da bude u vezi sa aktivnom supstancom, pomoćnim supstancama ili hlađenjem pri isparavanju kod inhalatora sa dozatorom. U teškim slučajevima treba razmotriti prekid terapije lekom Alvesco.

Pri inhalacionoj primeni kortikosteroida mogu da se ispolje sistemska neželjena dejstva, posebno kod visokih doza prepisanih primenu tokom dužeg perioda. Moguća sistemska dejstva uključuju Kušingov

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

sindrom, Kušingoidne znake, adrenokortikalnu supresiju, zastoj u rastu dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom (takođe videti odeljak 4.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0) 11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Akutno:

U toku kliničkih ispitivanja, zdravi dobrovoljci su dobro podnosili pojedinačnu dozu od 2880 mikrograma ciklesonida datu inhalacionim putem.

Mogućnost akutnih toksičnih posledica usled predoziranja inhaliranog ciklesonida je mala. Po akutnom predoziranju nema potrebe za posebnom terapijom.

##### Hronično:

Posle produžene primene ciklesonida u dozi od 1280 mikrograma, nisu primećeni klinički znaci adrenokortikalne supresije. Međutim, ukoliko se primena doze veće od preporučene nastavlja tokom dužeg perioda, ne može se isključiti izvestan stepen adrenokortikalne supresije. Može da se pojavi potreba za praćenje adrenalne rezerve.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali lekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva, inhalacioni.  
Glikokortikoidi.

**ATC kod:** R03BA08

Ciklesonid pokazuje slab afinitet vezivanja za glikokortikoidni receptor. Nakon oralne inhalacije, ciklesonid se u plućima, posredstvom enzima konvertuje u osnovni metabolit (C21-des-metilpropionil-ciklesonid) koji ima izraženu antiinflamatornu aktivnost, pa se smatra aktivnim metabolitom.

U četiri klinička ispitivanja pokazalo se da ciklesonid smanjuje reaktivnost disajnih puteva na adenozin monofosfat, kod hiperreaktivnih pacijenata sa maksimalnim uočenim efektom kod doze od 640 mikrograma. Kod drugog kliničkog ispitivanja, prethodna terapija ciklesonidom, koja je trajala sedam dana, značajno je smanjila reakcije na inhalirani alergen u početnoj i kasnijoj fazi lečenja. Takođe se

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza



pokazalo da lečenje inhalacionim ciklesonidom umanjuje povećanje broj inflamatornih ćelija (ukupni eozinofili) kao i medijatore inflamacije u indukovanom ispljuvku.

U jednoj aktivnoj i placebo-kontrolisanoj studiji upoređivana je površina ispod krive, određena za period od 0-24 h (PIK<sub>0-24</sub>) za kortizol u plazmi kod 26 odraslih pacijenata obolelih od astme u sedmodnevnom tretmanu. U poređenju sa placebo, prosečne vrednosti koncentracije kortizola u plazmi (PIK<sub>0-24</sub>/24) nakon primene 320, 640 i 1280 mikrograma/dan ciklesonida, nisu statistički značajno smanjile prosečnu 24 časovnu vrednost kortizola u plazmi (površina ispod krive određena za period od 0-24 h PIK<sub>0-24</sub>), niti je uočen efekat zavisao od doze.

U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 164 odrasla pacijenta oba pola sa astmom, davane su doze od 320 ili 640 mikrograma ciklesonida dnevno tokom 12 nedelja. Posle stimulacije sa 1 i 250 mikrograma kosintropina, nisu primećene bilo kakve značajne promene u nivoima kortizola u plazmi u odnosu na placebo.

U dvostruko-slepim placebo kontrolisanim studijama u trajanju od 12 nedelja kod odraslih i adolescenata, pokazao je da terapija ciklesonidom dovodi do poboljšanja funkcije pluća, mereno Forsiranim ekspiratornim volumenom (FEV<sub>1</sub>) i maksimalnim ekspiratornim protokom, poboljšanom kontrolom simptoma astme i smanjenom potrebom za inhalacionim beta-2 agonistima.

U 12-nedeljnom kliničkom ispitivanju koje je uključilo 680 pacijenata sa teškim oblikom astme prethodno lečenih flutikazon-propionatom u dozi od 500 mikrograma do 1000 mikrograma na dan ili ekvivalentnim lekom, 87,3%, tj. 93,3% pacijenata je bilo bez egzacerbacija tokom terapije ciklesonidom u dozi od 160 mikrograma odnosno 640 mikrograma. Pri kraju tromesečne studije rezultati su pokazali statistički značajnu razliku između doza od 160 mikrograma i 640 mikrograma ciklesonida na dan u odnosu na pojavu egzacerbacije nakon prvog dana ispitivanja: 43 pacijenta od 339 (= 12.7%) u grupi koja je primala 160 mikrograma/dan i 23 pacijenta od 341 (6.7%) u grupi primala 640 mikrograma/dan (Hazard ratio=0.526; p= 0.0134). Obe doze ciklesonida su za tri meseca dale uporedive FEV<sub>1</sub> vrednosti. Neželjena dejstva povezana sa terapijom su uočena kod 3,8%, tj. 5% pacijenata lečenih ciklesonidom u dozi od 160 mikrograma tj. 640 na dan. Kod pacijenata sa teškim oblikom astme nije vršeno poređenje sa dnevnom dozom od 160 mikrograma, 320 mikrograma i 640 mikrograma.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Ciklesonid je inkorporiran u propelentu 134a (norfluran) i etanolu u vidu aerosola i pokazuje linearnu povezanost primenjenih doza, snage udisaja i sistemske izloženosti.

### Resorpcija:

Ispitivanja oralne i intravenske primene radioaktivno obeleženog ciklesonida su pokazala nedovoljan obim oralne resorpcije (24,5%). Oralna bioraspoloživost kako ciklesonida tako i aktivnog metabolita je zanemarljiva (<0,5 % za ciklesonid, <1% za metabolit). Na osnovu  $\gamma$ -scintigrafskog ispitivanja proizilazi da je volumen distribucije u plućima kod zdravih osoba 52%. U skladu sa ovim nalazom, sistemska bioraspoloživost aktivnog metabolita je >50% upotrebom ciklesonid inhalera sa dozimetrom. Kako je oralna bioraspoloživost aktivnog metabolita <1%, progutana količina inhaliranog leka ne doprinosi

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

sistemske resorpciji.

Distribucija:

Po intravenskom davanju leka kod zdravih osoba početna faza distribucije ciklesonida je brza i u skladu sa visokom lipofilnošću leka. Prosečan volumen distribucije je 2,9 L/kg. Ukupan klirens ciklesonida u serumu je visok (u proseku 2,0 L/h/kg) što ukazuje na visok nivo ekstrakcije u jetri. Procenat ciklesonida koji se vezuje za proteine humane plazme prosečno iznosi oko 99%, a procenat aktivnog metabolita 98-99% što ukazuje na gotovo potpuno vezivanje cirkulišućeg ciklesonida/aktivnog metabolita za proteine plazme.

Metabolizam:

Ciklesonid se u plućima primarno hidrolizuje na biološki aktivne metabolite posredstvom enzima esteraza. Dalja enzimska ispitivanja metabolizma mikrozoma humane jetre pokazala su da se ovo jedinjenje uglavnom metaboliše do hidrosilovane neaktivne metabolite preko CYP3A4 katalize. Dodatno, reverzibilni lipofilni ester masne kiseline se konjuguje do aktivnog metabolita gde je detektovano u plućima.

Izlučivanje:

Ciklesonid se nakon oralne i intravenske primene uglavnom izlučuje putem fecesa (67%), što ukazuje da je izlučivanje putem žuči glavni put eliminacije.

Farmakokinetičke osobine kod pacijenata:

*Pacijenti koji boluju od astme*

U poređenju sa zdravim osobama, kod pacijenata sa blagim simptomima astme ciklesonid ne pokazuje farmakokinetičke promene.

*Stariji pacijenti*

Prema rezultatima populacionog farmakokinetičkog ispitivanja, starost nema uticaja na sistemsko izlaganje aktivnom metabolitu.

*Poremećaj funkcije bubrega i jetre*

Smanjena funkcija jetre može da utiče na eliminaciju kortikosteroida. U studiji koja je uključila i pacijente sa cirozom jetre uočena je veća sistemska izloženost aktivnom metabolitu.

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega nisu ispitivane farmakokinetičke osobine leka, s obzirom da nema bubrežne ekskrecije aktivnog metabolita.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

Preklinički podaci sa ciklesonidom bazirani na konvencionalnim istraživanjima o farmakološkoj bezbednosti (toksičnost ponovljene doze, genotoksičnost ili karcinogeni potencijal) ne otkrivaju bilo kakav poseban rizik po ljude.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da glikokortikosteroidi indukuju malformacije (rascepljeno nepce, deformacije skeleta). Ipak, čini se da rezultati istraživanja na životinjama nisu relevantni za ljude koji primaju preporučene doze leka.

U dvanaestomesečnoj studiji kod pasa primećen je uticaj terapije visokim dozama na ovarijume (atrofija). Ovaj uticaj je uočen prilikom sistemske izloženosti ciklesonidu 5,27 do 8,34 puta veće od one zabeležene prilikom primene dnevne doze od 160 mikrograma. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

Studije na životinjama sa ostalim glikokortikoidima pokazuju da primena farmakoloških doza glikokortikoida u toku trudnoće može da poveća rizik od zaostajanja intrauterinog rasta, kod odraslih kardiovaskularno i/ili metaboličko oboljenje i/ili trajne promene u osetljivosti receptora, promene neurotransmitera i ponašanja. Nije poznat značaj ovih podataka za ljude koji inhaliraju ciklesonid.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Propelent 134a (norfluran)  
Etanol, bezvodni

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Kontejner sadrži tečnost pod pritiskom. Ne izlagati temperaturama višim od 50 °C.

Kontejner ne sme da se buši, lomi ili spaljuje, čak i kada se čini prazan.

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza

*Za jačinu 80 mikrograma/doza (ukupno 120 doza)*

Odgovara odobrenom pakovanju: 1 aluminijumska bočica (kanister – kontejner pod pritiskom) sa konkavnim dnom. Bočice (kontejner pod pritiskom) su sa ventilom za doziranje i plastičnim dodatkom za inhalaciju (aplikatorom) smeđe boje zatvorene zaštitnom kapicom (zatvaračem) crvene boje.

*Za jačinu 160mikrograma/doza (ukupno 60 doza)*

Odgovara odobrenom pakovanju: 1 aluminijumska bočica (kanister – kontejner pod pritiskom) sa konkavnim dnom. Bočice (kontejner pod pritiskom) su sa ventilom za doziranje i plastičnim dodatkom za inhalaciju (aplikatorom) crvene boje zatvorene zaštitnom kapicom (zatvaračem) crvene boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 kontejner pod pritiskom sa dodatkom za inhalaciju (aplikatorom) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Pacijent mora biti dobro obučan za primenu leka Alvesco.

Kao i kod većina lekova za inhalaciju u sudovima pod pritiskom, terapijski efekat ovog leka može da se umanjí kada je bočica (kanister – kontejner pod pritiskom) hladna, mada Alvesco na temperaturama od – 10°C do +40°C obezbeđuje ujednačenu dozu.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Bulevar Zorana Đinđića 64a, Beograd-Novi Beograd

### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Alvesco, 80 mikrograma/doza:

12/2006/12

515-01-3481-10-001

515-01-04001-15-001

Alvesco, 160 mikrograma/doza:

1247/2006/12

515-01-3482-10-001

515-01-04002-15-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco®; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco®; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

10. 01.2006.

29.03.2011.

13.07.2016.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2016.

Broj rešenja: 515-01-04001-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 80 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 120 doza

Broj rešenja: 515-01-04002-15-001 od 13.07.2016. za lek Alvesco<sup>®</sup>; rastvor za inhalaciju pod pritiskom; 160 mikrograma/doza; kontejner pod pritiskom; 1 x 60 doza