

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alvesco 80 mcg soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 erogazione (dose rilasciata dal boccaglio) contiene 80 microgrammi di ciclesonide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.

Limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento per controllare l'asma persistente negli adulti e negli adolescenti (12 anni ed oltre).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il medicinale è solo per uso inalatorio.

Posologia

Raccomandazioni sulle dosi per adulti e adolescenti:

La dose raccomandata di Alvesco è 160 microgrammi una volta al giorno, che porta al controllo dell'asma nella maggioranza dei pazienti. In pazienti con asma grave e durante la riduzione o dopo la sospensione di corticosteroidi orali è possibile utilizzare una dose superiore fino a 640 mcg/die (somministrata come 320 mcg due volte al giorno) (vedere paragrafo 5.1). Ai pazienti va somministrata una dose di ciclesonide per inalazione adeguata alla gravità della malattia. I sintomi cominciano a migliorare entro 24 ore dall'inizio del trattamento con Alvesco. Una volta ottenuto il controllo, la dose di Alvesco deve essere personalizzata e ridotta titolando alla dose minima necessaria per mantenere un buon controllo dell'asma.

La riduzione della dose a 80 microgrammi in unica somministrazione giornaliera può risultare una dose efficace di mantenimento per alcuni pazienti.

Alvesco deve essere di preferenza somministrato alla sera sebbene anche una somministrazione mattutina di Alvesco si sia dimostrata efficace. La decisione finale se somministrare il farmaco alla sera o al mattino deve essere lasciata alla discrezione del medico.

I pazienti con asma grave sono a rischio di attacchi acuti e devono avere regolari controlli del loro stato asmatico comprendenti test della funzionalità polmonare. L'aumento dell'utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi dell'asma è indicativo di un peggioramento del controllo dell'asma. Se i pazienti notano che il trattamento con i broncodilatatori a

breve durata d'azione diventa meno efficace, o se essi necessitano di un numero di inalazioni maggiore del solito, si deve consultare il medico. In questa situazione, si dovrà rivalutare lo stato dei pazienti e prendere in considerazione la necessità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (ad esempio una dose maggiore di Alvesco per un breve periodo [vedere paragrafo 5.1] o un ciclo di terapia con corticosteroidi per via orale). Le gravi riacutizzazioni asmatiche devono essere trattate secondo le procedure standard.

Per rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti, quali per esempio la difficoltà di premere l'inalatore e inspirare allo stesso tempo, Alvesco è utilizzabile anche con il dispositivo distanziatore AeroChamber Plus.

Anziani e pazienti con compromissione renale o epatica

Non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani o nei pazienti con compromissione delle funzioni epatiche o renali.

Popolazione pediatrica

Ad oggi si dispone di dati insufficienti relativamente al trattamento con ciclesonide dei bambini al di sotto di 12 anni di età.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Il paziente deve essere istruito su come utilizzare correttamente l'inalatore.

Se l'inalatore è nuovo o se non è stato usato da una settimana o oltre, si devono effettuare prima tre spruzzi a vuoto. Non occorre agitare trattandosi di soluzione aerosol.

Durante l'inalazione, il paziente dovrà essere preferibilmente seduto o in piedi, e l'inalatore dovrà essere tenuto diritto con il pollice sulla base, sotto il boccaglio.

Il paziente dovrà essere istruito a togliere il coperchio del boccaglio, mettere l'inalatore in bocca, serrare le labbra attorno al boccaglio, e inspirare lentamente e profondamente. Durante l'inspirazione con la bocca, si dovrà premere il lato superiore dell'inalatore. Quindi, i pazienti dovranno togliere l'inalatore dalla bocca, e trattenere il respiro per circa 10 secondi, o più a lungo possibile. Il paziente non dovrà espirare nell'inalatore. Infine, i pazienti dovranno espirare lentamente e rimettere il coperchio del boccaglio. Il boccaglio deve essere pulito settimanalmente con un panno o un fazzoletto di carta asciutti. L'inalatore non deve essere lavato né immerso in acqua.

Per istruzioni dettagliate vedere il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ciclesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche, virali o batteriche e solo se questi pazienti sono adeguatamente trattati.

Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per il trattamento dello stato asmatico o di altri episodi acuti d'asma che richiedano l'adozione di misure intensive.

Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per alleviare la sintomatologia asmatica acuta che invece richiede la somministrazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. I pazienti devono essere avvisati di tenere a disposizione questo farmaco d'emergenza.

Possono verificarsi effetti sistemici dovuti alla somministrazione di corticosteroidi inalatori, specialmente a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. Questi effetti si verificano con frequenza notevolmente ridotta rispetto all'uso di corticosteroidi orali. Possibili effetti sistemici includono soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o

aggressività (specialmente nei bambini). Perciò è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose efficace più bassa per il controllo dell'asma.

Si raccomanda che l'altezza dei bambini ed adolescenti che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori sia regolarmente monitorata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivista allo scopo di ridurre la dose di corticosteroide inalatorio, se possibile alla dose più bassa alla quale si mantenga un efficace controllo dell'asma. In aggiunta, deve essere valutata la necessità di rimandare il paziente da un pneumologo esperto in pediatria.

Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica grave. Un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica grave è atteso e quindi questi pazienti devono essere monitorati per il rischio di potenziali effetti sistemici.

I benefici della ciclesonide per via inalatoria dovrebbero rendere minima la necessità di assunzione di steroidi orali. Tuttavia, i pazienti precedentemente trattati con steroidi orali permangono a rischio di insufficienza surrenalica per un lasso di tempo considerevole dopo essere passati al trattamento con ciclesonide per via inalatoria. La possibilità dei relativi sintomi può persistere per un certo periodo di tempo.

Per questi pazienti può essere opportuna una consulenza specialistica per determinare l'entità dell'insufficienza surrenalica prima di procedere con procedure elettive. In situazioni d'emergenza (medica o chirurgica) e in situazioni elettive suscettibili di produrre stress, è consigliabile tenere sempre in considerazione la possibilità di un'insufficienza surrenalica residua e considerare un appropriato trattamento con corticosteroidi.

Per il trasferimento terapeutico di pazienti trattati con corticosteroidi orali:

Il trasferimento dei pazienti steroide-dipendenti alla ciclesonide per inalazione, e la loro successiva gestione clinica, richiedono particolari attenzioni in quanto il recupero della ridotta funzione corticosurrenalica, causata dalla prolungata terapia con steroidi sistemici, può richiedere un considerevole periodo di tempo.

I pazienti trattati con steroidi sistemici per lungo tempo, o a dosi elevate, possono presentare una soppressione corticosurrenalica. Con questi pazienti è consigliabile monitorare regolarmente le funzioni corticosurrenaliche e ridurre con cautela le dosi di steroidi sistemici.

Dopo circa una settimana, va iniziata la graduale sospensione degli steroidi sistemici con una riduzione settimanale pari a 1 mg di prednisolone, o suo equivalente, della dose giornaliera. Per dosi di mantenimento di prednisolone superiori ai 10 mg/die, potrebbero essere appropriate con opportuna cautela riduzioni più consistenti della dose ad intervalli di una settimana.

Alcuni pazienti accusano malesseri aspecifici durante la fase di riduzione nonostante venga mantenuta o addirittura migliorata la funzionalità respiratoria. È consigliabile incoraggiarli a perseverare nell'uso di ciclesonide per inalazione e a proseguire la riduzione degli steroidi sistemici, a meno che non ci siano segni obiettivi di insufficienza surrenalica.

I pazienti trattati in precedenza con steroidi orali e le cui funzioni corticosurrenaliche siano ancora ridotte devono portare con sé una tessera di riconoscimento che specifichi la necessità di somministrazione supplementare di steroidi sistemici durante periodi di stress, ad esempio in caso di peggioramento degli attacchi d'asma, infezioni toraciche, patologie gravi intercorrenti, interventi chirurgici, traumi, ecc.

La sostituzione della cura steroidea sistemica con la terapia per inalazione può talvolta evidenziare stati allergici come riniti allergiche o eczemi in precedenza controllati dai medicinali sistemici.

Dopo la somministrazione può verificarsi un broncospasmo paradossale con un immediato peggioramento del respiro sibilante o altri sintomi di broncocostrizione, che deve essere trattato con un broncodilatatore inalatorio a breve durata d'azione, che solitamente procura pronto miglioramento. Il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica e il trattamento con Alvesco proseguito solamente se, dopo attenta valutazione, i benefici attesi risultassero maggiori dei possibili rischi. La

correlazione tra la gravità dell'asma e la generica suscettibilità per reazioni bronchiali acute deve essere tenuta presente (vedere paragrafo 4.8).

La tecnica d'inalazione dei pazienti dovrebbe essere controllata regolarmente per verificare che la messa in funzione dell'inalatore sia sincronizzata con l'inspirazione in modo da garantire l'erogazione ottimale a livello polmonare.

Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati *in vitro* mostrano che il CYP3A4 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo del metabolita attivo della ciclesonide M1 nell'uomo.

In uno studio di interazione farmaco-farmaco allo stato stazionario con ciclesonide e ketoconazolo quale potente inibitore del CYP3A4, l'esposizione al metabolita attivo M1 è aumentata di circa 3,5 volte, mentre la concentrazione di ciclesonide non è risultata modificata. Pertanto la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir o nelfinavir) deve essere evitata a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità e gravidanza

Non vi sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza.

In studi nell'animale i glucocorticoidi hanno evidenziato di indurre malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Questo non è probabilmente rilevante nel genere umano alle dosi raccomandate per via inalatoria.

Come per altri glucocorticoidi, la ciclesonide deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre giustifichi il possibile rischio per il feto. Dovrà essere utilizzata la dose minima efficace per mantenere un adeguato controllo dell'asma.

I bambini nati da madri sottoposte a terapia corticosteroidica durante la gravidanza devono essere monitorati attentamente per un eventuale iposurrenalismo.

Allattamento

Non è noto se la ciclesonide assunta per inalazione passi nel latte materno umano. La somministrazione di ciclesonide a donne che stanno allattando al seno dovrà essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre sia maggiore del possibile rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La ciclesonide per via inalatoria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Circa il 5% dei pazienti ha riportato effetti indesiderati in studi clinici con Alvesco somministrato a dosi tra 40 e 1280 microgrammi al giorno. Nella maggioranza dei casi, questi effetti indesiderati sono risultati di lieve entità e non hanno richiesto la sospensione del trattamento con Alvesco.

Frequenza	Non comune (≥1/1.000 , <1/100)	Raro (≥1/10.000, < 1/1.000)	Non nota
Classificazione per sistemi e organi			
Patologie cardiache		Palpitazioni**	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito* Sapore sgradevole	Dolore addominale* Dispepsia*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione Secchezza in sede di applicazione		
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema Reazioni di ipersensibilità	
Infezioni ed infestazioni	Infezioni fungine orali*		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*		
Disturbi psichiatrici			Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, variazioni del comportamento (specialmente nei bambini)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia Tosse dopo l'inalazione* Broncospasmo paradosso*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema ed eruzione cutanea		
Patologie vascolari		Ipertensione	

* Incidenza analoga o inferiore rispetto al placebo

** Negli studi clinici sono state osservate palpitazioni in casi per la maggior parte confondibili con gli effetti cardiaci noti del trattamento concomitante (es. teofillina o salbutamolo).

Il broncospasmo paradosso può verificarsi immediatamente dopo la somministrazione ed è una reazione acuta aspecifica a qualsiasi tipo di medicinale inalato, che può essere correlata al principio attivo, all'eccipiente, o al raffreddamento da evaporazione nel caso di inalatori a dose predeterminata. In casi gravi, l'interruzione del trattamento con Alvesco dovrà essere presa in considerazione.

I corticosteroidi inalatori possono anche provocare effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Acuto:

L'inalazione in volontari sani di una singola dose di 2880 microgrammi di ciclesonide è stata ben tollerata.

I potenziali rischi di effetti tossici acuti a seguito di sovradosaggio di ciclesonide per via inalatoria sono bassi. In seguito a sovradosaggio acuto, non è necessario alcun trattamento specifico.

Cronico:

Dopo somministrazione prolungata di 1280 microgrammi di ciclesonide, non sono stati osservati segni clinici di soppressione surrenalica. Tuttavia, se si continua a somministrare dosi superiori a quelle raccomandate per periodi di tempo prolungati, non si può escludere un certo grado di soppressione surrenalica. Può rendersi necessario il monitoraggio della riserva surrenalica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, per aerosol, Glucocorticoidi, Codice ATC: R03B A08

La ciclesonide evidenzia bassa affinità di legame col recettore per i glucocorticoidi. Dopo inalazione orale, la ciclesonide viene convertita enzimaticamente a livello polmonare nel metabolita principale (C21-des-metilpropionil-ciclesonide) che ha una pronunciata attività antiinfiammatoria ed è pertanto considerato il metabolita attivo.

In quattro studi clinici, la ciclesonide ha dimostrato di ridurre la iperreattività delle vie aeree all'adenosin monofosfato in pazienti iperreattivi con un massimo effetto osservato alla dose di 640 microgrammi. In un altro studio, il pretrattamento con ciclesonide per sette giorni ha significativamente attenuato le reazioni di fase precoce e tardiva conseguenti all'inalazione di allergeni. Il trattamento mediante ciclesonide per uso inalatorio ha inoltre dimostrato la capacità di contenere l'aumento di cellule infiammatorie (eosinofili totali) e di mediatori infiammatori nell'espettorato indotto.

Uno studio controllato ha confrontato l'AUC delle 24 ore del cortisolo plasmatico in 26 pazienti asmatici adulti sottoposti a un trattamento di 7 giorni. Rispetto al placebo, il trattamento con ciclesonide 320, 640, e 1280 microgrammi/die non ha abbassato in maniera statisticamente significativa le medie del cortisolo nel plasma nelle 24 ore ($AUC_{(0-24)}/24$ ore) né è stato visto un effetto dose-dipendente.

In uno studio clinico relativo a 164 pazienti asmatici adulti maschi e femmine, la ciclesonide è stata somministrata a dosi di 320 o 640 microgrammi/die per 12 settimane. Dopo stimolazione con 1 e con 250 microgrammi di ormone adrenocorticotropico sintetico, non sono state osservate variazioni significative del livello di cortisolo nel plasma rispetto al placebo.

Studi clinici controllati in doppio cieco verso placebo della durata di 12 settimane in adulti e in adolescenti hanno dimostrato che il trattamento con ciclesonide ha migliorato la funzione polmonare in termini di FEV1 e picco di flusso espiratorio, ha migliorato il controllo della sintomatologia asmatica, e ha ridotto la necessità di ricorrere ad inalazione di beta2-agonisti.

In uno studio di 12 settimane su 680 pazienti con asma grave, precedentemente trattati con 500-1000 microgrammi di fluticasone propionato o equivalente al giorno, l'87,3% e il 93,3% dei pazienti non ha presentato esacerbazione durante il trattamento con 160 o 640 microgrammi di ciclesonide, rispettivamente. Al termine del periodo delle 12 settimane di studio, i risultati hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra le dosi da 160 microgrammi e 640 microgrammi/die di ciclesonide relativamente al manifestarsi di una esacerbazione dopo il primo giorno dello studio: 43 pazienti/339 (= 12,7%) nel gruppo 160 microgrammi/die e 23 pazienti/341 (6,7%) nel gruppo 640 microgrammi/die (Rapporto di rischio=0,526; p=0,0134). Entrambe le dosi di ciclesonide hanno dato luogo a valori di FEV1 comparabili a 12 settimane. Eventi avversi correlabili al trattamento sono stati

osservati nel 3,8% e nel 5% dei pazienti trattati con 160 o 640 microgrammi al giorno di ciclesonide, rispettivamente.

Un ulteriore studio di 52 settimane, che ha coinvolto 367 pazienti con asma da lieve a moderata, non è riuscito a dimostrare una differenza significativa nell'effetto di dosi superiori di ciclesonide (320 o 640 mcg/die) rispetto a una dose inferiore (160 mcg/die) sul controllo dell'asma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ciclesonide è disponibile in soluzione aerosol, con propellente HFA-134a ed etanolo, che dimostra una correlazione lineare tra le diverse dosi, la dose dello spruzzo e la concentrazione sistemica.

Assorbimento:

Studi con somministrazione orale ed endovenosa di ciclesonide radiomarcata hanno dimostrato un incompleto assorbimento orale (24,5%). La biodisponibilità orale sia di ciclesonide sia del metabolita attivo è trascurabile (<0,5% per la ciclesonide, <1% per il metabolita). In base a un esperimento γ -scintigrafico, la deposizione polmonare in soggetti sani è del 52%. In linea con questo dato, la biodisponibilità sistemica del metabolita attivo è >50% usando l'inalatore a dose predeterminata di ciclesonide. Essendo la biodisponibilità orale per il metabolita attivo <1%, la porzione deglutita della ciclesonide inalata non è rilevante per l'assorbimento sistemico.

Distribuzione:

In seguito a somministrazione per via endovenosa in soggetti sani, la fase iniziale di distribuzione per la ciclesonide è stata rapida e conforme alla sua elevata lipofilia. Il volume di distribuzione è risultato in media di 2,9 l/kg. La clearance sierica totale per la ciclesonide è elevata (in media 2,0 l/h/kg), il che indica un grado elevato di estrazione epatica. La percentuale di ciclesonide legata alle proteine plasmatiche è risultata in media del 99% e quella del metabolita attivo del 98-99%, il che indica un legame quasi completo di ciclesonide/metabolita attivo alle proteine plasmatiche.

Metabolismo:

La ciclesonide è idrolizzata principalmente da enzimi esterasi nel suo metabolita biologicamente attivo a livello polmonare. Indagini enzimologiche sul successivo metabolismo a livello dei microsomi epatici umani hanno dimostrato che questo composto viene principalmente metabolizzato in metaboliti inattivi idrossilati tramite catalisi mediata dal CYP3A4. Inoltre, composti reversibili lipofili esteri del metabolita attivo con acidi grassi sono stati individuati nei polmoni.

Escrezione:

La ciclesonide viene escreta principalmente per via fecale (67%), dopo somministrazione orale e per via endovenosa, dimostrando in tal modo che la via principale di eliminazione è l'escrezione biliare.

Caratteristiche farmacocinetiche in particolari categorie:

Pazienti asmatici

La ciclesonide non ha evidenziato variazioni farmacocinetiche nei pazienti affetti da asma lieve rispetto ai soggetti sani.

Anziani

Secondo studi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha azione sull'esposizione sistemica al metabolita attivo.

Compromissione renale o epatica

La ridotta funzionalità epatica può influire sull'eliminazione dei corticosteroidi. In uno studio comprendente pazienti con danno epatico da cirrosi epatica, è stata osservata una maggiore concentrazione sistemica del metabolita attivo.

A causa della assenza di escrezione renale del metabolita attivo, non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici con ciclesonide non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, o potenziale cancerogeno.

Negli studi di tossicità riproduttiva su animali, si è riscontrato che i glucocorticoidi inducono malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi dati osservati su animali non sembrano avere rilevanza clinica sull'uomo alle dosi raccomandate.

Un effetto sulle ovaie (si trattava di atrofia) correlato al trattamento è stato osservato alla massima dose in due studi a 12 mesi nei cani. Questo effetto si è verificato ad esposizioni sistemiche di 5,27-8,34 volte superiori a quelle osservate alla dose giornaliera di 160 microgrammi. Non è nota la rilevanza di ciò sull'uomo.

Studi nell'animale con altri glucocorticoidi mostrano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di un ritardo della crescita intrauterina, e nell'adulto di malattie cardiovascolari e/o metaboliche e/o di modifiche permanenti della densità dei recettori dei glucocorticoidi, del ricambio e della azione dei neurotrasmettitori. Non è nota la rilevanza di questi dati nell'uomo dopo somministrazione di ciclesonide per inalazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano (HFA-134a)

Etanolo, anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Erogatori 30 dosi - 1 anno

Erogatori 60 e 120 dosi - 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione. L'erogatore contiene una soluzione pressurizzata. Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Il contenitore non deve essere forato, rotto o bruciato anche se sembra vuoto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore comprende un contenitore sotto pressione in alluminio ed è sigillato con una valvola dosatrice, boccaglio, e coperchio.

Erogatore da 30 dosi

Erogatore da 60 dosi

Erogatore da 120 dosi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente dovrà essere opportunamente istruito sull'uso corretto dell'inalatore (vedere il foglio illustrativo).

Come per molti medicinali per inalazione in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico può diminuire quando il contenitore è freddo. Tuttavia, Alvesco eroga una dose adeguata da - 10°C a 40°C.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIMESA SPA
PALAZZO FERRARIS, VIA LUDOVICO IL MORO 6/C
20080 BASIGLIO
MILANO

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038873105 - "80 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 1 contenitore sotto pressione di Al da 30 erogazioni
038873030 - "80 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 1 contenitore sotto pressione di Al da 60 erogazioni
038873042 - "80 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 1 contenitore sotto pressione di Al da 120 erogazioni

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Luglio 2009
Data del rinnovo più recente: 02 Ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alvesco 160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 erogazione (dose rilasciata dal boccaglio) contiene 160 microgrammi di ciclesonide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.

Limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento per controllare l'asma persistente negli adulti e negli adolescenti (12 anni ed oltre).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il medicinale è solo per uso inalatorio.

Posologia

Raccomandazioni sulle dosi per adulti e adolescenti:

La dose raccomandata di Alvesco è 160 microgrammi una volta al giorno, che porta al controllo dell'asma nella maggioranza dei pazienti. In pazienti con asma grave e durante la riduzione o dopo la sospensione di corticosteroidi orali è possibile utilizzare una dose superiore fino a 640 mcg/die (somministrata come 320 mcg due volte al giorno) (vedere paragrafo 5.1). Ai pazienti va somministrata una dose di ciclesonide per inalazione adeguata alla gravità della malattia. I sintomi cominciano a migliorare entro 24 ore dall'inizio del trattamento con Alvesco. Una volta ottenuto il controllo, la dose di Alvesco deve essere personalizzata e ridotta titolando alla dose minima necessaria per mantenere un buon controllo dell'asma.

La riduzione della dose a 80 microgrammi in unica somministrazione giornaliera può risultare una dose efficace di mantenimento per alcuni pazienti.

Alvesco deve essere di preferenza somministrato alla sera sebbene anche una somministrazione mattutina di Alvesco si sia dimostrata efficace. La decisione finale se somministrare il farmaco alla sera o al mattino deve essere lasciata alla discrezione del medico.

I pazienti con asma grave sono a rischio di attacchi acuti e devono avere regolari controlli del loro stato asmatico comprendenti test della funzionalità polmonare. L'aumento dell'utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi dell'asma è indicativo di un peggioramento del controllo dell'asma. Se i pazienti notano che il trattamento con i broncodilatatori a breve durata d'azione diventa meno efficace, o se essi necessitano di un numero di inalazioni maggiore del solito, si deve consultare il medico. In questa situazione, si dovrà rivalutare lo stato dei

pazienti e prendere in considerazione la necessità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (ad esempio una dose maggiore di Alvesco per un breve periodo [vedere paragrafo 5.1] o un ciclo di terapia con corticosteroidi per via orale). Le gravi riacutizzazioni asmatiche devono essere trattate secondo le procedure standard.

Per rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti, quali per esempio la difficoltà di premere l'inalatore e inspirare allo stesso tempo, Alvesco è utilizzabile anche con il dispositivo distanziatore AeroChamber Plus.

Anziani e pazienti con compromissione renale o epatica

Non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani o nei pazienti con compromissione delle funzioni epatiche o renali.

Popolazione pediatrica

Ad oggi si dispone di dati insufficienti relativamente al trattamento con ciclesonide dei bambini al di sotto di 12 anni di età.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Il paziente deve essere istruito su come utilizzare correttamente l'inalatore.

Se l'inalatore è nuovo o se non è stato usato da una settimana o oltre, si devono effettuare prima tre spruzzi a vuoto. Non occorre agitare trattandosi di soluzione aerosol.

Durante l'inalazione, il paziente dovrà essere preferibilmente seduto o in piedi, e l'inalatore dovrà essere tenuto diritto con il pollice sulla base, sotto il boccaglio.

Il paziente dovrà essere istruito a togliere il coperchio del boccaglio, mettere l'inalatore in bocca, serrare le labbra attorno al boccaglio, e inspirare lentamente e profondamente. Durante l'inspirazione con la bocca, si dovrà premere il lato superiore dell'inalatore. Quindi, i pazienti dovranno togliere l'inalatore dalla bocca, e trattenere il respiro per circa 10 secondi, o più a lungo possibile. Il paziente non dovrà espirare nell'inalatore. Infine, i pazienti dovranno espirare lentamente e rimettere il coperchio del boccaglio. Il boccaglio deve essere pulito settimanalmente con un panno o un fazzoletto di carta asciutti. L'inalatore non deve essere lavato né immerso in acqua.

Per istruzioni dettagliate vedere il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ciclesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche, virali o batteriche e solo se questi pazienti sono adeguatamente trattati.

Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per il trattamento dello stato asmatico o di altri episodi acuti d'asma che richiedano l'adozione di misure intensive.

Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per alleviare la sintomatologia asmatica acuta che invece richiede la somministrazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. I pazienti devono essere avvisati di tenere a disposizione questo farmaco d'emergenza.

Possono verificarsi effetti sistemici dovuti alla somministrazione di corticosteroidi inalatori, specialmente a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. Questi effetti si verificano con frequenza notevolmente ridotta rispetto all'uso di corticosteroidi orali. Possibili effetti sistemici includono soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (specialmente nei bambini). Perciò è importante che la dose di corticosteroidi inalatorio sia ridotta alla dose efficace più bassa per il controllo dell'asma.

Si raccomanda che l'altezza dei bambini ed adolescenti che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori sia regolarmente monitorata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivista allo scopo di ridurre la dose di corticosteroide inalatorio, se possibile alla dose più bassa alla quale si mantenga un efficace controllo dell'asma. In aggiunta, deve essere valutata la necessità di rimandare il paziente da un pneumologo esperto in pediatria.

Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica grave. Un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica grave è atteso e quindi questi pazienti devono essere monitorati per il rischio di potenziali effetti sistemici.

I benefici della ciclesonide per via inalatoria dovrebbero rendere minima la necessità di assunzione di steroidi orali. Tuttavia, i pazienti precedentemente trattati con steroidi orali permangono a rischio di insufficienza surrenalica per un lasso di tempo considerevole dopo essere passati al trattamento con ciclesonide per via inalatoria. La possibilità dei relativi sintomi può persistere per un certo periodo di tempo.

Per questi pazienti può essere opportuna una consulenza specialistica per determinare l'entità dell'insufficienza surrenalica prima di procedere con procedure elettive. In situazioni d'emergenza (medica o chirurgica) e in situazioni elettive suscettibili di produrre stress, è consigliabile tenere sempre in considerazione la possibilità di un'insufficienza surrenalica residua e considerare un appropriato trattamento con corticosteroidi.

Per il trasferimento terapeutico di pazienti trattati con corticosteroidi orali:

Il trasferimento dei pazienti steroide-dipendenti alla ciclesonide per inalazione, e la loro successiva gestione clinica, richiedono particolari attenzioni in quanto il recupero della ridotta funzione corticosurrenalica, causata dalla prolungata terapia con steroidi sistemici, può richiedere un considerevole periodo di tempo.

I pazienti trattati con steroidi sistemici per lungo tempo, o a dosi elevate, possono presentare una soppressione corticosurrenalica. Con questi pazienti è consigliabile monitorare regolarmente le funzioni corticosurrenaliche e ridurre con cautela le dosi di steroidi sistemici.

Dopo circa una settimana, va iniziata la graduale sospensione degli steroidi sistemici con una riduzione settimanale pari a 1 mg di prednisolone, o suo equivalente, della dose giornaliera. Per dosi di mantenimento di prednisolone superiori ai 10 mg/die, potrebbero essere appropriate con opportuna cautela riduzioni più consistenti della dose ad intervalli di una settimana.

Alcuni pazienti accusano malesseri aspecifici durante la fase di riduzione nonostante venga mantenuta o addirittura migliorata la funzionalità respiratoria. È consigliabile incoraggiarli a perseverare nell'uso di ciclesonide per inalazione e a proseguire la riduzione degli steroidi sistemici, a meno che non ci siano segni obiettivi di insufficienza surrenalica.

I pazienti trattati in precedenza con steroidi orali e le cui funzioni corticosurrenaliche siano ancora ridotte devono portare con sé una tessera di riconoscimento che specifichi la necessità di somministrazione supplementare di steroidi sistemici durante periodi di stress, ad esempio in caso di peggioramento degli attacchi d'asma, infezioni toraciche, patologie gravi intercorrenti, interventi chirurgici, traumi, ecc.

La sostituzione della cura steroidea sistemica con la terapia per inalazione può talvolta evidenziare stati allergici come riniti allergiche o eczemi in precedenza controllati dai medicinali sistemici.

Dopo la somministrazione può verificarsi un broncospasmo paradossale con un immediato peggioramento del respiro sibilante o altri sintomi di broncocostrizione, che deve essere trattato con un broncodilatatore inalatorio a breve durata d'azione, che solitamente procura pronto miglioramento. Il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica e il trattamento con Alvesco proseguito solamente se, dopo attenta valutazione, i benefici attesi risultassero maggiori dei possibili rischi. La correlazione tra la gravità dell'asma e la generica suscettibilità per reazioni bronchiali acute deve essere tenuta presente (vedere paragrafo 4.8).

La tecnica d'inalazione dei pazienti dovrebbe essere controllata regolarmente per verificare che la messa in funzione dell'inalatore sia sincronizzata con l'inspirazione in modo da garantire l'erogazione ottimale a livello polmonare.

Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati *in vitro* mostrano che il CYP3A4 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo del metabolita attivo della ciclesonide M1 nell'uomo.

In uno studio di interazione farmaco-farmaco allo stato stazionario con ciclesonide e ketoconazolo quale potente inibitore del CYP3A4, l'esposizione al metabolita attivo M1 è aumentata di circa 3,5 volte, mentre la concentrazione di ciclesonide non è risultata modificata. Pertanto la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir o nelfinavir) deve essere evitata a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità e gravidanza

Non vi sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza.

In studi nell'animale i glucocorticoidi hanno evidenziato di indurre malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Questo non è probabilmente rilevante nel genere umano alle dosi raccomandate per via inalatoria.

Come per altri glucocorticoidi, la ciclesonide deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre giustifica il possibile rischio per il feto. Dovrà essere utilizzata la dose minima efficace per mantenere un adeguato controllo dell'asma.

I bambini nati da madri sottoposte a terapia corticosteroidica durante la gravidanza devono essere monitorati attentamente per un eventuale iposurrenalismo.

Allattamento

Non è noto se la ciclesonide assunta per inalazione passi nel latte materno umano. La somministrazione di ciclesonide a donne che stanno allattando al seno dovrà essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre sia maggiore del possibile rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La ciclesonide per via inalatoria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Circa il 5% dei pazienti ha riportato effetti indesiderati in studi clinici con Alvesco somministrato a dosi tra 40 e 1280 microgrammi al giorno. Nella maggioranza dei casi, questi effetti indesiderati sono risultati di lieve entità e non hanno richiesto la sospensione del trattamento con Alvesco.

Frequenza	Non comune (≥1/1.000 , <1/100)	Raro (≥1/10.000, < 1/1.000)	Non nota
Classificazione per sistemi e organi			
Patologie cardiache		Palpitazioni**	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito* Sapore sgradevole	Dolore addominale* Dispepsia*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione Secchezza in sede di applicazione		
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema Reazioni di ipersensibilità	
Infezioni ed infestazioni	Infezioni fungine orali*		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*		
Disturbi psichiatrici			Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, variazioni del comportamento (specialmente nei bambini)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia Tosse dopo l'inalazione* Broncospasmo paradossale*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema ed eruzione cutanea		
Patologie vascolari		Iperensione	

* Incidenza analoga o inferiore rispetto al placebo

** Negli studi clinici sono state osservate palpitazioni in casi per la maggior parte confondibili con gli effetti cardiaci noti del trattamento concomitante (es. teofillina o salbutamolo).

Il broncospasmo paradossale può verificarsi immediatamente dopo la somministrazione ed è una reazione acuta aspecifica a qualsiasi tipo di medicinale inalato, che può essere correlata al principio attivo, all'eccipiente, o al raffreddamento da evaporazione nel caso di inalatori a dose predeterminata. In casi gravi, l'interruzione del trattamento con Alvesco dovrà essere presa in considerazione.

I corticosteroidi inalatori possono anche provocare effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Acuto:

L'inalazione in volontari sani di una singola dose di 2880 microgrammi di ciclesonide è stata ben tollerata.

I potenziali rischi di effetti tossici acuti a seguito di sovradosaggio di ciclesonide per via inalatoria sono bassi. In seguito a sovradosaggio acuto, non è necessario alcun trattamento specifico.

Cronico:

Dopo somministrazione prolungata di 1280 microgrammi di ciclesonide, non sono stati osservati segni clinici di soppressione surrenalica. Tuttavia, se si continua a somministrare dosi superiori a quelle raccomandate per periodi di tempo prolungati, non si può escludere un certo grado di soppressione surrenalica. Può rendersi necessario il monitoraggio della riserva surrenalica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, per aerosol, Glucocorticoidi, Codice ATC: R03B A08

La ciclesonide evidenzia bassa affinità di legame col recettore per i glucocorticoidi. Dopo inalazione orale, la ciclesonide viene convertita enzimaticamente a livello polmonare nel metabolita principale (C21-des-metilpropionil-ciclesonide) che ha una pronunciata attività antiinfiammatoria ed è pertanto considerato il metabolita attivo.

In quattro studi clinici, la ciclesonide ha dimostrato di ridurre la iperreattività delle vie aeree all'adenosin monofosfato in pazienti iperreattivi con un massimo effetto osservato alla dose di 640 microgrammi. In un altro studio, il pretrattamento con ciclesonide per sette giorni ha significativamente attenuato le reazioni di fase precoce e tardiva conseguenti all'inalazione di allergeni. Il trattamento mediante ciclesonide per uso inalatorio ha inoltre dimostrato la capacità di contenere l'aumento di cellule infiammatorie (eosinofili totali) e di mediatori infiammatori nell'espettorato indotto.

Uno studio controllato ha confrontato l'AUC delle 24 ore del cortisolo plasmatico in 26 pazienti asmatici adulti sottoposti ad un trattamento di 7 giorni. Rispetto al placebo, il trattamento con ciclesonide 320, 640, e 1280 microgrammi/die non ha abbassato in maniera statisticamente significativa le medie del cortisolo nel plasma nelle 24 ore ($AUC_{(0-24)}/24$ ore) né è stato visto un effetto dose-dipendente.

In uno studio clinico relativo a 164 pazienti asmatici adulti maschi e femmine, la ciclesonide è stata somministrata a dosi di 320 o 640 microgrammi/die per 12 settimane. Dopo stimolazione con 1 e con 250 microgrammi di ormone adrenocorticotropico sintetico, non sono state osservate variazioni significative del livello di cortisolo nel plasma rispetto al placebo.

Studi clinici controllati in doppio cieco verso placebo della durata di 12 settimane in adulti e in adolescenti hanno dimostrato che il trattamento con ciclesonide ha migliorato la funzione polmonare in termini di FEV1 e picco di flusso espiratorio, ha migliorato il controllo della sintomatologia asmatica, e ha ridotto la necessità di ricorrere ad inalazione di beta2-agonisti.

In uno studio di 12 settimane su 680 pazienti con asma grave, precedentemente trattati con 500-1000 microgrammi di fluticasone propionato o equivalente al giorno, l'87,3% e il 93,3% dei pazienti non ha presentato esacerbazione durante il trattamento con 160 o 640 microgrammi di ciclesonide, rispettivamente. Al termine del periodo delle 12 settimane di studio, i risultati hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra le dosi da 160 microgrammi e 640 microgrammi/die di ciclesonide relativamente al manifestarsi di una esacerbazione dopo il primo giorno dello studio: 43 pazienti/339 (= 12,7%) nel gruppo 160 microgrammi/die e 23 pazienti/341 (6,7%) nel gruppo 640 microgrammi/die (Rapporto di rischio=0,526; $p=0,0134$). Entrambe le dosi di ciclesonide hanno dato luogo a valori di FEV1 comparabili a 12 settimane. Eventi avversi correlabili al trattamento sono stati

osservati nel 3,8% e nel 5% dei pazienti trattati con 160 o 640 microgrammi al giorno di ciclesonide, rispettivamente.

Un ulteriore studio di 52 settimane, che ha coinvolto 367 pazienti con asma da lieve a moderata, non è riuscito a dimostrare una differenza significativa nell'effetto di dosi superiori di ciclesonide (320 o 640 mcg/die) rispetto a una dose inferiore (160 mcg/die) sul controllo dell'asma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ciclesonide è disponibile in soluzione aerosol, con propellente HFA-134a ed etanolo, che dimostra una correlazione lineare tra le diverse dosi, la dose dello spruzzo e la concentrazione sistemica.

Assorbimento:

Studi con somministrazione orale ed endovenosa di ciclesonide radiomarcata hanno dimostrato un incompleto assorbimento orale (24,5%). La biodisponibilità orale sia di ciclesonide sia del metabolita attivo è trascurabile (<0,5% per la ciclesonide, <1% per il metabolita). In base ad un esperimento γ -scintigrafico, la deposizione polmonare in soggetti sani è del 52%. In linea con questo dato, la biodisponibilità sistemica del metabolita attivo è >50% usando l'inalatore a dose predeterminata di ciclesonide. Essendo la biodisponibilità orale per il metabolita attivo <1%, la porzione deglutita della ciclesonide inalata non è rilevante per l'assorbimento sistemico.

Distribuzione:

In seguito a somministrazione per via endovenosa in soggetti sani, la fase iniziale di distribuzione per la ciclesonide è stata rapida e conforme alla sua elevata lipofilia. Il volume di distribuzione è risultato in media di 2,9 l/kg. La clearance sierica totale per la ciclesonide è elevata (in media 2,0 l/h/kg), il che indica un grado elevato di estrazione epatica. La percentuale di ciclesonide legata alle proteine plasmatiche è risultata in media del 99% e quella del metabolita attivo del 98-99%, il che indica un legame quasi completo di ciclesonide/metabolita attivo alle proteine plasmatiche.

Metabolismo:

La ciclesonide è idrolizzata principalmente da enzimi esterasi nel suo metabolita biologicamente attivo a livello polmonare. Indagini enzimologiche sul successivo metabolismo a livello dei microsomi epatici umani hanno dimostrato che questo composto viene principalmente metabolizzato in metaboliti inattivi idrossilati tramite catalisi mediata dal CYP3A4. Inoltre, composti reversibili lipofili esteri del metabolita attivo con acidi grassi sono stati individuati nei polmoni.

Escrezione:

La ciclesonide viene escreta principalmente per via fecale (67%), dopo somministrazione orale e per via endovenosa, dimostrando in tal modo che la via principale di eliminazione è l'escrezione biliare.

Caratteristiche farmacocinetiche in particolari categorie:

Pazienti asmatici

La ciclesonide non ha evidenziato variazioni farmacocinetiche nei pazienti affetti da asma lieve rispetto ai soggetti sani.

Anziani

Secondo studi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha azione sull'esposizione sistemica al metabolita attivo.

Compromissione renale o epatica

La ridotta funzionalità epatica può influire sull'eliminazione dei corticosteroidi. In uno studio comprendente pazienti con danno epatico da cirrosi epatica, è stata osservata una maggiore concentrazione sistemica del metabolita attivo.

A causa della assenza di escrezione renale del metabolita attivo, non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici con ciclesonide non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, o potenziale cancerogeno.

Negli studi di tossicità riproduttiva su animali, si è riscontrato che i glucocorticoidi inducono malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi dati osservati su animali non sembrano avere rilevanza clinica sull'uomo alle dosi raccomandate.

Un effetto sulle ovaie (si trattava di atrofia) correlato al trattamento è stato osservato alla massima dose in due studi a 12 mesi nei cani. Questo effetto si è verificato ad esposizioni sistemiche di 5,27-8,34 volte superiori a quelle osservate alla dose giornaliera di 160 microgrammi. Non è nota la rilevanza di ciò sull'uomo.

Studi nell'animale con altri glucocorticoidi mostrano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di un ritardo della crescita intrauterina, e nell'adulto di malattie cardiovascolari e/o metaboliche e/o di modifiche permanenti della densità dei recettori dei glucocorticoidi, del ricambio e della azione dei neurotrasmettitori. Non è nota la rilevanza di questi dati nell'uomo dopo somministrazione di ciclesonide per inalazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano (HFA-134a)
Etanolo, anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Erogatori 30 dosi - 1 anno
Erogatori 60 e 120 dosi - 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione. L'erogatore contiene una soluzione pressurizzata. Non esporre a temperature superiori a 50°C.
Il contenitore non deve essere forato, rotto o bruciato anche se sembra vuoto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore comprende un contenitore sotto pressione in alluminio ed è sigillato con una valvola dosatrice, boccaglio, e coperchio.

Erogatore da 30 dosi
Erogatore da 60 dosi
Erogatore da 120 dosi

Confezioni ospedaliere:
10 erogatori da 30 dosi
10 erogatori da 60 dosi
10 erogatori da 120 dosi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente dovrà essere opportunamente istruito sull'uso corretto dell'inalatore (vedere il foglio illustrativo).

Come per molti medicinali per inalazione in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico può diminuire quando il contenitore è freddo. Tuttavia, Alvesco eroga una dose adeguata da - 10°C a 40°C.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIMESA SPA
PALAZZO FERRARIS, VIA LUDOVICO IL MORO 6/C
20080 BASIGLIO
MILANO

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038873117 - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 1 contenitore sotto pressione di Al da 30 erogazioni

038873055 - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 1 contenitore sotto pressione di Al da 60 erogazioni

038873067 - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 1 contenitore sotto pressione di Al da 120 erogazioni

038873129 - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 10 contenitori sotto pressione di Al da 30 erogazioni (Conf. Ospedaliera)

038873079 - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 10 contenitori sotto pressione di Al da 60 erogazioni (Conf. Ospedaliera)

038873081 "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione" 10 contenitori sotto pressione di Al da 120 erogazioni (Conf. Ospedaliera)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 02 Ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO