ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alvesco 80 Mikrogramm - Dosieraerosol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sprühstoß (abgegebene Dosis aus dem Mundstück) enthält 80 Mikrogramm Ciclesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Sprühstoß enthält 4,7 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alvesco ist indiziert für die Behandlung zur Kontrolle von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Arzneimittel ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

Dosierung

Empfohlene Dosierung für Erwachsene und Jugendliche

Die empfohlene Dosis von Alvesco beträgt 160 Mikrogramm einmal täglich, womit sich beim Großteil der Patienten eine gute Asthmaeinstellung erreichen lässt. Bei Patienten mit schwerem Asthma und während der Verringerung bzw. des Ausschleichens oral verabreichter Glukokortikosteroide kann eine höhere Dosis von bis zu 640 µg/d (auf zweimal täglich 320 µg verteilt) eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Die verabreichte Dosis von inhaliertem Ciclesonid sollte der Schwere der Erkrankung der Patienten entsprechen. Unter Alvesco beginnt sich die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Behandlung zu verbessern. Sobald die Symptome unter Kontrolle sind, sollte die Alvesco-Dosis an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst und auf die niedrigste Dosis eingestellt werden, mit der eine wirksame Asthma-Einstellung erreicht werden kann. Eine Reduzierung der Dosis auf einmal täglich 80 µg kann bei manchen Patienten für eine wirksame Erhaltungstherapie ausreichend sein.

Alvesco sollte vorzugsweise abends angewendet werden, obgleich sich die morgendliche Gabe von Alvesco ebenfalls als wirksam erwiesen hat. Die endgültige Entscheidung darüber, ob Alvesco abends oder morgens angewendet werden soll, liegt im Ermessen des Arztes.

Bei Patienten mit schwerem Asthma besteht die Gefahr akuter Asthmaanfälle. Diese Patienten sollten daher einer regelmäßigen Kontrolle ihres Asthmas einschließlich Lungenfunktionstests unterzogen werden.

Wenn kurz wirksame Bronchodilatatoren zur Linderung von Asthmasymptomen vermehrt eingesetzt werden, so ist dies ein Hinweis darauf, dass das Asthma unzureichend kontrolliert ist. Sollten Patienten beobachten, dass die symptomlindernde Wirksamkeit mit kurz wirksamen Bronchodilatatoren nachlässt oder dass sie häufiger als üblich inhalieren müssen, muss ein Arzt konsultiert werden.

In dieser Situation sollten die Patienten erneut untersucht werden und es ist zu erwägen, ob eine verstärkte entzündungshemmende Therapie erfolgen sollte (z. B. Alvesco in höherer Dosierung [siehe Abschnitt 5.1] oder eine Behandlung mit oralen Corticosteroiden). Schwere Asthma-Exazerbationen sind in herkömmlicher Weise zu behandeln.

Falls manche Patienten es als schwierig empfinden, gleichzeitig den Druckgasinhalator zu betätigen und einzuatmen, können sie Alvesco zusammen mit der Inhalationshilfe AeroChamber Plus® (so genannter Spacer) anwenden.

Ältere Patienten und Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei älteren Patienten bzw. bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alvesco bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine ausreichenden Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor Handhabung bzw. während der Anwendung des Arzneimittels

Der Patient muss zur korrekten Anwendung des Druckgasinhalators angeleitet werden.
Falls es sich um einen neuen Druckgasinhalator handelt oder falls die letzte Anwendung eine Woche oder länger zurückliegt, sollten drei Sprühstöße in die Luft abgegeben werden. Schütteln ist nicht erforderlich, da das Aerosol in Lösung vorliegt.
Der Patient sollte während der Inhalation vorzugsweise sitzen oder stehen und der Druckgasinhalator sollte senkrecht mit dem Daumen unterhalb des Mundstückes gehalten werden. Der Patient muss die Schutzkappe des Mundstücks entfernen, den Druckgasinhalator zum Mund führen, mit den Lippen das Mundstück umschließen und langsam und tief einatmen. Während des Einatmens über den Mund sollte der Patient den oberen Teil des Druckgasinhalators nach unten drücken. Danach nimmt der Patient das Mundstück des Druckgasinhalators aus dem Mund und hält etwa 10 Sekunden lang (bzw. so lange wie bequem möglich) den Atem an. Ein Ausatmen in den Druckgasinhalator ist zu vermeiden. Zum Schluss sollte der Patient langsam ausatmen und die Schutzkappe wieder auf das Mundstück setzen.
Das Mundstück sollte einmal pro Woche mit einem trockenen Papier- oder Stofftuch gereinigt werden. Der Druckgasinhalator darf nicht mit Wasser gereinigt oder in Wasser gelegt werden.

Für Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Ciclesonid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie alle inhalativen Corticosteroide sollte Alvesco bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose, Mykosen, Virusinfektionen oder bakteriellen Infektionen mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn diese Patienten in adäquater Weise behandelt werden.

Wie alle inhalativen Corticosteroide ist Alvesco nicht angezeigt für die Behandlung eines Status asthmaticus oder anderer akuter Asthmaepisoden, bei denen Intensivmaßnahmen erforderlich sind.

Wie alle inhalativen Corticosteroide dient Alvesco nicht zur Linderung von akuten Asthmasymptomen, für deren Behandlung ein inhalativer kurz wirksamer Bronchodilatator notwendig ist. Die Patienten sind anzuweisen, eine entsprechende Bedarfsmedikation bereitzuhalten.

Inhalative Corticosteroide führen möglicherweise zu systemischen Wirkungen, insbesondere wenn über lange Zeiträume hohe Dosen verordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit solcher Reaktionen ist deutlich geringer als bei der Therapie mit oralen Corticosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen die Suppression der Nebenniere, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, die Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein, und seltener eine Bandbreite von Effekten auf Psyche oder Verhalten einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustand, Depression oder Agression (insbesondere bei Kindern). Daher ist es wichtig, dass auf die niedrigste Dosis von inhalativen Corticosteroiden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas gewährleistet werden kann, eingestellt wird.

Kinder und Jugendliche
Es wird empfohlen, das Längenwachstum von Kindern und Jugendlichen, die inhalative Corticosteroide in Langzeittherapie erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Wenn sich das Wachstum verlangsamt, sollte die Therapie überprüft werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativen Corticosteroids auf die niedrigste, für eine wirksame Asthmakontrolle erforderliche Dosis zu reduzieren. Zusätzlich sollte erwogen werden, den Patienten an einen Facharzt für Pneumologie mit pädiatrischer Ausrichtung zu überweisen.

Einschränkung der Leberfunktion
Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor. Da bei diesen Patienten möglicherweise ein erhöhter Wirkstoffspiegel vorliegt, sollten diese Patienten hinsichtlich potenzieller systemischer Wirkungen überwacht werden.

Einschränkung der Nebennierenfunktion
Der Vorteil von inhalativem Ciclesonid besteht darin, dass der Bedarf an oralen Steroiden auf ein Minimum reduziert wird. Bei Patienten, die zuvor orale Steroide erhalten haben, bleibt jedoch nach Umstellung auf inhalatives Ciclesonid das Risiko einer herabgesetzten Nebennierenfunktion über längere Zeit bestehen. Die Möglichkeit, dass entsprechende Symptome auftreten, kann über einige Zeit fortbestehen.

Vor der Durchführung von elektiven Eingriffen müssen diese Patienten gegebenenfalls fachärztlich beurteilt werden, um das Ausmaß einer Nebennierenfunktionsstörung abschätzen zu können. Bei Notfällen (internistisch oder chirurgisch) sowie bei elektiven Eingriffen, die Stress verursachen können, sollte grundsätzlich die Möglichkeit einer fortbestehenden, verminderten Ansprechbarkeit der Nebennieren in Betracht gezogen und eine entsprechende Behandlung mit Corticosteroiden erwogen werden.

Umstellung von Patienten, die mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:
Die Umstellung von Patienten, die auf orale Steroide angewiesen sind, auf inhalatives Ciclesonid und die anschließende Behandlung dieser Patienten erfordern besondere Aufmerksamkeit, da die Wiederherstellung der nach Langzeitbehandlung mit systemischen Steroiden beeinträchtigten Nebennierenrindenfunktion längere Zeit in Anspruch nehmen kann.

Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum oder in hohen Dosen mit systemischen Steroiden behandelt wurden, kann eine Nebennierenrindensuppression vorliegen. In solchen Fällen ist die Nebennierenrindenfunktion in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren und die Dosierung des systemischen Steroids vorsichtig zu verringern.

Nach etwa einer Woche beginnt das stufenweise Ausschleichen des systemischen Steroids durch wöchentliche Reduzierung entsprechend einer Äquivalenzdosis von 1 mg Prednisolon. Falls eine Erhaltungsdosis von mehr als 10 mg Prednisolon täglich angewendet wird, kann eine vorsichtige wöchentliche Dosisreduktion in größeren Schritten zweckmäßig sein.

Bei manchen Patienten kann trotz unveränderter oder gar verbesserter Lungenfunktion ein unspezifisches Unwohlsein während der Ausschleichphase auftreten. Diese Patienten sollten motiviert werden, die Behandlung mit inhalativem Ciclesonid fortzuführen und das systemische Steroid weiterhin auszuschleichen, es sei denn, es treten objektive Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz auf.

Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt wurden und deren Nebennierenrindenfunktion immer noch beeinträchtigt ist, sollten einen entsprechenden Steroid-Ausweis mit sich führen, welcher darauf hinweist, dass diese Patienten in Stressphasen - z. B. bei Verschlimmerung der Asthmaanfälle, Infektionen der Atemwege, schweren interkurrierenden Erkrankungen, Operationen, Traumata usw. - eine ergänzende Behandlung mit systemischen Steroiden benötigen.

Bei Umstellung von systemischen Steroiden auf eine Inhalationstherapie können allergische Erkrankungen wie allergische Rhinitis oder Ekzem auftreten, welche zuvor durch das systemisch wirksame Arzneimittel unterdrückt worden waren.

Kommt es nach der Anwendung zu einem paradoxen Bronchospasmus mit unmittelbar zunehmendem Giemen oder anderen Symptomen einer Bronchokonstriktion, sollte mit einem inhalativen, kurz wirksamen Bronchodilatator behandelt werden, was in der Regel zu einer raschen Besserung führt. Der Zustand des Patienten sollte beurteilt und die Behandlung mit Alvesco nur dann fortgeführt werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung der zu erwartende Nutzen höher eingestuft wird als das mögliche Risiko.
Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Asthmas und der allgemeinen Anfälligkeit für akute Bronchialreaktionen sollte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Inhalationstechnik des Patienten sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Betätigung des Druckgasinhalators und das Einatmen synchron ablaufen und somit eine optimale Wirkstofffreisetzung in der Lunge gewährleistet ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, sofern nicht der Nutzen gegenüber dem erhöhten Risiko systemischer Corticosteroid-Nebenwirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 4,7 mg Alkohol (Ethanol) in jeder Dosis. Die Menge in einer Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein. Die geringe Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel wird keine spürbaren Auswirkungen haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Daten zeigen, dass CYP3A4 das hauptsächliche Enzym ist, das beim Menschen am Stoffwechsel des aktiven Metaboliten von Ciclesonid, M1 beteiligt ist.

In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie mit Ciclesonid und Ketoconazol als potenten CYP3A4-Inhibitor, stieg im Steady state die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten M1 um etwa das 3,5-Fache, während die Verfügbarkeit von Ciclesonid nicht beeinflusst wurde. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B.: Ketoconazol, Itraconazol und

Ritonavir oder Nelfinavir) vermieden werden, sofern nicht der Nutzen gegenüber dem erhöhten Risiko systemischer Corticosteroid-Nebenwirkungen überwiegt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität und Schwangerschaft
Es wurden keine adäquaten, kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt.

Im Tierversuch zeigte sich, dass Glucocorticoide Missbildungen hervorrufen können (siehe Abschnitt 5.3). Es ist unwahrscheinlich, dass dies bei Einhaltung der empfohlenen Inhalationsdosen für den Menschen relevant ist.

Wie bei anderen Glucocorticoiden sollte Ciclesonid während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Es sollte die niedrigste wirksame Ciclesonid-Dosis angewendet werden, die eine adäquate Asthma-Kontrolle sicherstellt.

Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Corticosteroiden behandelt wurden, sind sorgfältig auf Nebenniereninsuffizienz hin zu überwachen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob inhalatives Ciclesonid in die menschliche Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Ciclesonid bei stillenden Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jegliches mögliche Risiko für das Kind übersteigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alvesco hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien, in denen Alvesco in Dosen von 40 bis 1280 Mikrogramm pro Tag angewendet wurde, kam es bei etwa 5 % der Patienten zu Nebenwirkungen. In der Mehrzahl der Fälle waren diese nur leicht ausgeprägt und erforderten keinen Abbruch der Therapie mit Alvesco.

Häufigkeit / **Organsystem**	**gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)**	**selten (≥1/10.000, < 1/1000)**	**nicht bekannt**
Herzerkrankungen		Palpitationen**	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen*; Unangenehmer Geschmack	Bauchschmerzen*; Verdauungstörung*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen im Mund- und Rachenbereich; Trockenheit im Mund- und Rachenbereich		
Erkrankungen des Immunsystems		Angioödem; Überempfindlichkeit	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Orale Pilzinfektionen*		

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*		
Psychiatrische Erkrankungen			Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustand, Depression, Agression, Verhaltensänderungen (überwiegend bei Kindern)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie; Husten nach Inhalation*; paradoxer Bronchospasmus*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekzem und Hautausschlag		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	

* Ähnliche oder geringere Inzidenz im Vergleich zu Placebo.
** Palpitationen wurden im Rahmen klinischer Studien meist nur bei zusätzlicher Einnahme von Arzneimittel mit bekannten kardialen Nebenwirkungen beobachtet (z.B. Theophyllin oder Salbutamol).

Unmittelbar nach der Anwendung kann es zu einem paradoxen Bronchospasmus kommen; es handelt sich hierbei um eine unspezifische akute Reaktion auf alle inhalativen Arzneimittel, die mit dem Wirkstoff, einem der sonstigen Bestandteile oder der Verdunstungskälte im Fall von Inhalatoren zusammenhängen kann. In schweren Fällen sollte das Absetzen von Alvesco in Betracht gezogen werden.

Inhalative Corticosteroide können systemische Wirkungen induzieren, insbesondere dann, wenn über längere Zeiträume hohe Dosen verordnet werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Symptome, Suppression der Nebenniere, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt, Glaukom (siehe auch Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Akut:
Die Inhalation einer Einzeldosis von 2880 Mikrogramm Ciclesonid wurde von gesunden Probanden gut vertragen.

Das Risiko, dass nach der Inhalation einer Überdosis Ciclesonid akute toxische Wirkungen auftreten, ist gering. Nach einer akuten Überdosierung ist keine spezifische Behandlung erforderlich.

Chronisch:
Nach langfristiger Anwendung von 1280 Mikrogramm Ciclesonid wurden keine klinischen Zeichen einer Nebennierensuppression beobachtet. Falls jedoch über lange Zeiträume hinweg eine höhere Dosierung als empfohlen erfolgt, kann eine Nebennierensuppression bis zu einem gewissen Grad nicht ausgeschlossen werden. Gegebenenfalls ist eine Überwachung der Nebennierenfunktion erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmkotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Glucocorticoide,
ATC Code: R03B A08

Wirkmechanismus
Ciclesonid weist eine geringe Bindungsaffinität zu Glucocorticoidrezeptoren auf. Nach peroraler Inhalation erfolgt in den Lungen eine enzymatische Umwandlung von Ciclesonid zu seinem Hauptmetaboliten (C21-Desmethylpropionyl-Ciclesonid), der eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung besitzt und daher als der aktive Metabolit betrachtet wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In vier klinischen Studien wurde gezeigt, dass Ciclesonid bei hyperreagiblen Patienten die Reaktivität der Luftwege gegenüber Adenosinmonophosphat vermindert, mit einem maximalen Effekt bei einer Dosierung von 640 Mikrogramm. In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass nach einer 7-tägigen Vorbehandlung mit Ciclesonid bei Exposition gegenüber inhalierten Allergenen die allergische Früh- und Spätreaktion signifikant abgeschwächt werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Inhalation von Ciclesonid den Anstieg der Entzündungszellen (Gesamtzahl Eosinophile) und Entzündungsmediatoren im induzierten Sputum vermindert.

In einer kontrollierten Studie wurde die 24-Stunden-Plasmacortisol-AUC bei 26 erwachsenen Asthmapatienten nach 7 Behandlungstagen verglichen. Im Vergleich zu Placebo hat die Behandlung mit Ciclesonid 320, 640 und 1280 Mikrogramm/Tag die 24-Stunden Plasma-Mittelwerte von Cortisol ($AUC_{(0–24)}$/24 Stunden) statistisch nicht signifikant gesenkt, und ein dosisabhängiger Effekt war auch nicht nachzuweisen.

In einer klinischen Studie mit 164 erwachsenen männlichen und weiblichen Asthmapatienten wurde Ciclesonid über einen Zeitraum von 12 Wochen in Dosen von 320 Mikrogramm oder 640 Mikrogramm täglich angewendet. Im Vergleich zu Placebo wurden nach Stimulation mit 1 Mikrogramm und 250 Mikrogramm Cosyntropin keine signifikanten Veränderungen der Cortisolspiegel im Plasma nachgewiesen.

In doppelblinden, placebokontrollierten Studien über einen Zeitraum von 12 Wochen an Erwachsenen und Jugendlichen wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Ciclesonid zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen anhand von FEV_1-Werten und dem maximalen exspiratorischen Atemfluss (PEF)), zu einer wirksamen Kontrolle der Asthmasymptome und zu einem gesenkten Bedarf an inhalativen Beta-2-Agonisten geführt hat.

In einer klinischen Studie über 12 Wochen mit 680 Patienten mit schwerem Asthma, die eine Vorbehandlung mit 500 - 1000 Mikrogramm Fluticasonpropionat oder Äquivalent pro Tag erhielten, konnte gezeigt werden, dass 87,3 % bzw. 93,3 % der Patienten exazerbationsfrei unter 160 bzw. 640 Mikrogramm Ciclesonid blieben.

Am Ende der 12-Wochenperiode zeigten die Resultate einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Tagesdosis von 160 Mikrogramm bzw. der Tagesdosis von 640 Mikrogramm in Bezug auf das Auftreten von Exazerbationen am ersten Tag der Studie: 43 von 339 Patienten (= 12,7 %) in der 160 Mikrogramm Gruppe und 23 von 341 Patienten (= 6,7 %) in der 640 Mikrogramm Gruppe (Hazard ratio = 0,526; p = 0,0134).

Beide Ciclesoniddosen führten zu vergleichbaren FEV_1-Werten nach 12 Wochen. Behandlungsabhängige Nebenwirkungen wurden bei 3,8 % der mit 160 Mikrogramm Ciclesonid/Tag bzw. 5 % der mit 640 Mikrogramm Ciclesonid/Tag behandelten Patienten beobachtet.

In einer weiteren 52-wöchigen Studie an 367 Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Auswirkungen von höher dosiertem (320 oder 640 µg/d) und niedriger dosiertem (160 µg/d) Ciclosenid auf die Asthma-Einstellung gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ciclesonid liegt mit dem Treibgas HFA-134a und Ethanol als Aerosollösung vor und zeigt ein lineares Verhältnis zwischen verschiedenen Dosen, Sprühstoß Stärken und systemischer Exposition.

Resorption
Im Rahmen von Studien, in denen radioaktiv markiertes Ciclesonid oral und intravenös angewendet wurde, hat sich eine unvollständige orale Resorption (24,5 %) gezeigt. Die orale Bioverfügbarkeit von Ciclesonid sowie seines aktiven Metaboliten ist sehr gering (<0,5 % für Ciclesonid, <1 % für den Metaboliten). Eine γ-szintigraphische Untersuchung ergab, dass die Lungendeposition bei Probanden 52 % beträgt. Entsprechend diesem Wert liegt die systemische Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten nach Anwendung des Ciclesonid-Inhalators bei >50 %. Da die orale Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten <1 % beträgt, hat der verschluckte Anteil des inhalierten Ciclesonid keine Relevanz für die systemische Resorption.

Verteilung
Nach intravenöser Anwendung von Ciclesonid an Probanden erfolgte aufgrund seiner hohen Lipophilie eine rasche und gleichmäßige initiale Verteilung. Das Verteilungsvolumen lag im Durchschnitt bei 2,9 l/kg. Die Gesamt-Clearance von Ciclesonid aus dem Serum ist hoch (im Mittel 2,0 l/h/kg), was auf eine hochgradige hepatische Extraktion hinweist. Die Bindung von Ciclesonid an menschliche Plasmaproteine lag durchschnittlich bei 99 %, die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten betrug 98 – 99 %. Demnach wird das zirkulierende Ciclesonid/der zirkulierende aktive Metabolit nahezu vollständig an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Ciclesonid wird vorwiegend in der Lunge durch Esteraseaktivität zu seinem biologisch aktiven Metaboliten hydrolysiert. Untersuchungen der Enzymologie der weiteren Metabolisierung durch menschliche Leber-Mikrosomen haben gezeigt, dass die Verbindung über CYP3A4-Katalyse hauptsächlich zu hydroxylierten inaktiven Metaboliten verstoffwechselt wird. Außerdem wurden in der Lunge reversible lipophile Fettsäureester-Konjugate des aktiven Metaboliten nachgewiesen.

Elimination
Ciclesonid wird nach oraler und intravenöser Anwendung vorwiegend über die Fäzes (67 %) ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass die Exkretion hauptsächlich auf biliärem Weg erfolgt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Asthmapatienten

Ciclesonid zeigt bei Patienten mit leichtem Asthma im Vergleich zu Probanden kein verändertes pharmakokinetisches Profil.

Ältere Menschen
Untersuchungen zur Populationskinetik zeigten, dass das Alter keinen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten hat.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Eine eingeschränkte Leberfunktion kann die Elimination von Corticosteroiden beeinträchtigen. In einer Studie, die Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund einer Leberzirrhose einschloss, wurde eine höhere systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten beobachtet.

Da der aktive Metabolit nicht über die Nieren ausgeschieden wird, sind keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten über Ciclesonid keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

In Tierversuchen zur Reproduktionstoxizität hat sich gezeigt, dass Glucocorticosteroide Missbildungen verursachen können (Gaumenspalte, Skelettmissbildungen). Diese Ergebnisse aus Tierversuchen dürften für den Menschen jedoch keine Relevanz besitzen, sofern die empfohlenen Dosen eingehalten werden.

In zwei 12-monatigen Studien an Hunden wurde bei der Höchstdosierung ein behandlungsbezogener Effekt auf die Ovarien (Atrophie) beobachtet. Im Vergleich zur täglichen Dosis von 160 Mikrogramm trat dieser Effekt bei der 5,27 bis 8,34-fachen systemischen Verfügbarkeit auf. Die Relevanz dieser Ergebnisse für Menschen ist unbekannt.

Tierversuche mit anderen Glucocorticoiden zeigen, dass die Anwendung von pharmakologischen Glucocorticoid-Dosen während der Schwangerschaft das Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen, kardiovaskuläre und/oder metabolische Erkrankungen im Erwachsenenalter und/oder für permanente Änderungen der Glucocorticoid-Rezeptor-Dichte, des Neurotransmitter-Umsatzes und Verhaltens erhöhen kann. Die Relevanz dieser Daten für Patienten, die inhalatives Ciclesonid erhalten, ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran (HFA-134a)
Ethanol wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Sprühstöße – 1 Jahr
60 und 120 Sprühstöße – 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Der Behälter enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Vor Temperaturen über 50°C schützen.

Der Behälter sollte nicht gewaltsam geöffnet, zerbrochen oder verbrannt werden, auch wenn er offensichtlich leer ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Druckgasinhalator besteht aus einem unter Druck stehenden Aluminium-Behälter und ist mit einem Dosierventil, einem Mundstück und einer Schutzkappe verschlossen.

Druckgasinhalator zu
30 Sprühstößen
60 Sprühstößen
120 Sprühstößen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sind zur korrekten Anwendung ihres Druckgasinhalators sorgfältig anzuleiten (siehe Gebrauchsinformation).

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckgasbehältern kann die therapeutische Wirkung abnehmen, wenn der Behälter kalt ist. Alvesco gibt jedoch von -10°C bis +40°C eine gleichbleibende Dosis ab.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27507

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. April 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten