

Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alvesco® 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung
Alvesco® 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Alvesco 160 Mikrogramm:
1 Sprühstoß (abgegebene Dosis aus dem Mundstück) enthält 160 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

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) angewendet.

4.2 Dosierung und Art 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 und ist für die Asthmakontrolle bei der Mehrzahl der Patienten ausreichend.

Bei Patienten mit schwerem Asthma und während des Reduzierens oder Absetzens von oralen Glukokortikosteroiden kann eine höhere Dosis von bis zu 640 µg/Tag (gegeben als 320 µg zweimal täglich) angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Die zur Inhalation anzuwendende Ciclesonid-Dosis sollte dem Schweregrad der Erkrankung des jeweiligen Patienten angemessen sein. Die Verbesserung der Symptome tritt in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Alvesco ein. Nach Erreichen der Kontrolle des Asthmas sollte die Alvesco-Dosis individuell angepasst werden und auf die niedrigste mögliche Dosis eingestellt werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann. Eine Reduzierung der Dosis auf 80 Mikrogramm einmal täglich 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 Bronchodilatoren 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 Bronchodilatoren 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 für eine kurze Zeit (siehe Abschnitt 5.1) oder eine Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden]. 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 Menschen und Patienten mit Leber- und 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 Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/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 Anwendung des Arzneimittels vor der Verabreichung 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 Glukokortikosteroide 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 Glukokortikosteroide ist Alvesco nicht angezeigt für die Behandlung eines Status asthmaticus oder anderer akuter Asthmaepisoden, bei denen intensive Maßnahmen erforderlich sind.

Wie alle inhalativen Glukokortikosteroide 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 Glukokortikosteroide 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 Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen die adrenale Suppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, die Verminderung der Knochendichte sowie Katarakt und Glaukom ein und sehr selten im psychologischen Bereich Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängsten, Depressionen oder Aggressionen (überwiegend bei Kindern). Daher ist es wichtig, dass auf die niedrigste Dosis von inhalativen Glukokortikosteroiden, 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 Glukokortikosteroide in Langzeittherapie erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Wenn sich das Wachstum verlangsamt, sollte die Therapie überprüft werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativen Glukokortikosteroids auf die niedrigste, für eine wirksame Asthmakontrolle erforderliche Dosis zu reduzieren. Zusätzlich sollte erwogen werden, den Patienten einem Facharzt für Lungen- und Bronchialheilkunde mit pädiatrischer Ausrichtung vorzustellen.

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 Nierenfunktion

Der Vorteil von inhalativem Ciclesonid besteht darin, dass der Bedarf an oralen Glukokortikosteroiden auf ein Minimum reduziert wird. Bei Patienten, die zuvor orale Glukokortikosteroide 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 Glukokortikosteroiden erwogen werden.

Umstellung von Patienten, die mit oralen Glukokortikosteroiden behandelt werden:

Die Umstellung von Patienten, die auf orale Glukokortikosteroide angewiesen sind, auf inhalatives Ciclesonid und die anschließende Behandlung dieser Patienten erfordern besondere Aufmerksamkeit,

da die Wiederherstellung der nach Langzeitbehandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden beeinträchtigten Nebennierenrindenfunktion längere Zeit in Anspruch nehmen kann.

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

Nach etwa einer Woche beginnt das stufenweise Ausschleichen des systemischen Glukokortikosteroids 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 Glukokortikosteroid weiterhin auszuschleichen, es sei denn, es treten objektive Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz auf.

Patienten, die von oralen Glukokortikosteroiden umgestellt wurden und deren Nebennierenrindenfunktion immer noch beeinträchtigt ist, sollten einen entsprechenden Glukokortikosteroidausweis 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 Glukokortikosteroiden benötigen.

Bei Umstellung von systemischen Glukokortikosteroiden auf eine Inhalationstherapie können allergische Erkrankungen wie allergische Rhinitis oder Ekzem auftreten, welche zuvor durch das systemische Glukokortikosteroid 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 Inhibitoren des Cytochrom-P3A4-Systems sollte vermieden werden, sofern nicht der Nutzen gegenüber dem erhöhten Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von inhalativem Ciclesonid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 Metabolismus des aktiven Metaboliten M1 von Ciclesonid beteiligt ist.

In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie mit Ciclesonid und Ketoconazol, als potenten Inhibitoren des Cytochrom-P 450 3A4-Systems, stieg im Steady state die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten M 1 um etwa das 3,5-Fache, während die Verfügbarkeit von Ciclesonid nicht beeinflusst wurde. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung eines potenten Inhibitors des Cytochrom-P 450 3A4-Systems (z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir oder Nelfinavir) vermieden werden, sofern nicht der Nutzen gegenüber dem erhöhten Risiko systemischer Kortikosteroid-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 Glukokortikoide 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 Glukokortikoiden 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 Glukokortikosteroiden 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 das Bedienen von Maschinen

Alvesco hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 keine Beendigung der Therapie.

| Häufigkeit | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) | Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|---|---|---|
| Organsystem | | | |
| Erkrankungen des Herzens | | Palpitationen** | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Nausea, Erbrechen*, unangenehmer Geschmack | Bauchschmerzen*, Verdauungsstörungen* | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktionen im Mund- und Rachenbereich, Trockenheit im Mund- und Rachenbereich | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Angioödem, Hypersensitivität | |

| | | | |
|--|---|------------|---|
| Infektionen und Infestationen | Pilzinfektionen im Mund* | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen* | | |
| Psychiatrische Beschwerden | | | Psychomotorische Störungen, Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depressionen, Aggressionen, Verhaltensstörungen (überwiegend bei Kindern) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | Dysphonie, Husten nach Inhalation*, paradoxer Bronchospasmus* | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Ekzem und Hautausschlag | | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie | |

* Gleiches oder geringeres Auftreten im Vergleich zu Placebo

** Im Rahmen klinischer Studien wurden Palpitationen meistens nur bei zusätzlicher Einnahme von Medikamenten beobachtet, die selbst diese (cardiale) Nebenwirkung haben (z. B. Salbutamol oder Theophyllin).

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 Dosieraerosolen zusammenhängen kann. In schweren Fällen sollte das Absetzen von Alvesco in Betracht gezogen werden.

Inhalative Glukokortikosteroide können systemische Wirkungen induzieren, insbesondere dann, wenn über längere Zeiträume hohe Dosen verordnet werden.

Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Symptome, adrenale Suppression, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Glukokortikoide,
ATC-Code: R03B A08

Wirkmechanismus

Ciclesonid weist eine geringe Bindungsaffinität zu Glukokortikoidrezeptoren 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-Plasmakortisol-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 Kortisol (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 Kortisolspiegel 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 FEV₁-Werten und dem maximalen expiratorischen 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 µg Fluticasonpropionat oder Äquivalent pro Tag erhielten, konnte gezeigt werden, dass 87,3 % bzw. 93,3 % der Patienten exazerbationsfrei unter 160 bzw. 640 µg 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 Ciclesonid-Dosen führten zu vergleichbaren FEV₁-Werten nach 12 Wochen. Behandlungsabhängige Nebenwirkungen wurden bei 3,8 % der mit 160 µg Ciclesonid/Tag bzw. 5 % der mit 640 µg Ciclesonid/Tag behandelten Patienten beobachtet.

Eine weitere Studie über 52 Wochen mit 367 Patienten mit leichtem bis mäßig schwerem Asthma konnte bei der Asthmakontrolle keine signifikanten Unterschiede bei der Wirkung von höheren Ciclesonid-Dosen (320 oder 640 µg pro Tag) im Vergleich zu einer geringeren Dosis (160 µg pro Tag) zeigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Lösungsaerosol enthält Ciclesonid, das Treibgas HFA-134a und Ethanol. Für dieses Lösungsaerosol besteht 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 Wirkstofffreisetzung in der Lunge bei Probanden 52 % beträgt. Entsprechend diesem Wert liegt die systemische Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten nach Anwendung des Ciclesonid-Druckgasinhalats 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 Glukokortikosteroiden 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, chronischen Toxizität, 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 Glukokortikosteroide Missbildungen verursachen können (Gaumenspalte, Skelettmissbildungen). Diese Ergebnisse aus Tierversuchen dürften für den Menschen jedoch keine Relevanz besitzen, sofern die empfohlenen Dosen eingehalten werden.

Eine Atrophie der Ovarien wurde in zwei 12-Monatsstudien bei den am höchsten verabreichten Dosen in Hunden beobachtet. Dieser Effekt trat bei systemischen Dosen auf, die 5,27 bis 8,34-fach über denen lagen, die mit der 160 µg Dosierung erreicht werden. Die Relevanz dieser Daten für den Menschen ist unbekannt.

Tierversuche mit anderen Glukokortikosteroiden zeigen, dass die Anwendung von pharmakologischen Glukokortikosteroid-Dosen während der Schwangerschaft das Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen, kardiovaskuläre und/oder metabolische Erkrankungen im Erwachsenenalter und/oder für permanente Änderungen der Glukokortikosteroid-Rezeptor-Dichte, des Neurotransmitter-Turnover und des 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 speziellen Lagerungshinweise zu beachten.

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

Der Behälter sollte nicht gewaltsam geöffnet, zerbrochen oder verbrannt werden, auch wenn er anscheinend 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.

Alvesco 80 Mikrogramm:
120 Sprühstöße

Alvesco 160 Mikrogramm:
60 und 120 Sprühstöße

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 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

Mitvertrieb:
Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 / 53 53 010
Telefax: 0800 / 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr. 60978.01.00 Alvesco 80 Mikrogramm
Zul.-Nr. 60978.02.00 Alvesco 160 Mikrogramm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. Januar 2005 / 10. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

11. 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.