



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4853

BUENOS AIRES, **20 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015496-08-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NYCOMED S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALVESCO 80mcg / CICLESONIDA y ALVESCO 160mcg / CICLESONIDA, Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALACIÓN BRONQUIAL, aprobada por Certificado N° 52.204.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 255 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4853

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALVESCO 80mcg / CICLSONIDA y ALVESCO 160mcg / CICLSONIDA, Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALACIÓN BRONQUIAL, aprobada por Certificado N° 52.204 y Disposición N° 3028/05, propiedad de la firma NYCOMED S.A., cuyos textos constan de fojas 200 a 212, 218 a 230 y 236 a 248, para los prospectos y de fojas 213 a 217, 231 a 235 y 249 a 253, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3028/05 los rótulos de fojas 213 a 217 y los prospectos autorizados por las fojas 200 a 212, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.204 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RA
CZP
H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4 8 5 3

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015496-08-2

DISPOSICION N°

js
RH
CH

4 8 5 3

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4853** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.204 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NYCOMED S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALVESCO 80mcg / CICLESONIDA y ALVESCO 160mcg / CICLESONIDA, Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALACIÓN BRONQUIAL.-
 Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3028/05.-
 Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016709-04-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0450/08.-	Rótulos de fs. 213 a 217, 231 a 235 y 249 a 253, corresponde desglosar de fs. 213 a 217. Prospectos de fs. 200 a 212, 218 a 230 y 236 a 248, corresponde desglosar de fs. 200 a 212.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.
 Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NYCOMED S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.204 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **20 AGO 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-015496-08-2

DISPOSICIÓN N°

4853

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

RAA
CV

4853



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Inglesa

ALVESCO®80 mcg
ALVESCO®160 mcg

CICLESONIDA

Aerosol para inhalación bronquial

Venta bajo receta

FÓRMULAS

ALVESCO ® 80

Cada dosis (a la salida del adaptador bucal) contiene:

Ciclesonida 80,00 mcg
Excipientes: Etanol anhidro, propelente HFA-134a (norflurano).

ALVESCO ® 160

Cada dosis (a la salida del adaptador bucal) contiene:

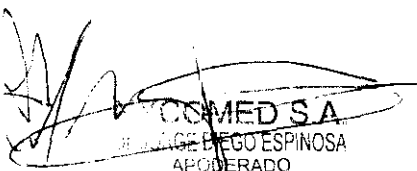
Ciclesonida160,00 mcg
Excipientes: Etanol anhidro, propelente HFA-134a (norflurano)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Corticosteroide inhalatorio con efecto antiinflamatorio sobre las vías aéreas.

INDICACIONES CLÍNICAS

ALVESCO® se encuentra indicado como tratamiento de control del asma persistente en adultos y adolescentes a partir de los 6 años de edad.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
APODERADO


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO

7053



2

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La ciclesonida presenta una baja afinidad de unión al receptor glucocorticoide. Una vez inhalada es convertida por vía enzimática en los pulmones en su principal metabolito (21-desmetilpropionil-ciclesonida), el cual tiene una pronunciada actividad antiinflamatoria y por lo tanto se considera el metabolito activo.

En tres estudios clínicos, se ha demostrado que la ciclesonida reduce la reactividad de la vía aérea al monofosfato de adenosina en pacientes hiperreactivos. En otro estudio clínico, el tratamiento previo con ciclesonida efectuado durante 7 días atenuó significativamente las reacciones precoz y tardía subsiguientes a la exposición a alérgenos inhalados.

El tratamiento inhalatorio con ciclesonida atenuó también el aumento de las células inflamatorias (eosinófilos totales) y los mediadores inflamatorios en el esputo inducido.

En un estudio clínico controlado se comparó el área bajo la curva (AUC) de 24 horas del cortisol plasmático en 26 pacientes asmáticos adultos luego de siete días de tratamiento. Comparado contra placebo, el tratamiento con ciclesonida en dosis de 320, 640 y 1280 microgramos por día no disminuyó en forma estadísticamente significativa los niveles promedio de 24 horas de cortisol plasmático ($ABC_{(0-24)}/24$ horas) (11%, 10% y 11%, respectivamente ($p \geq 0,05$)) ni se observó un efecto dosis-dependiente.

En otro estudio clínico que incluyó 164 asmáticos adultos de ambos sexos, la ciclesonida fue administrada en dosis de 320 microgramos ó 640 microgramos por día durante 12 semanas. Luego de la estimulación con 1 y 250 microgramos de cosintropina no se observaron cambios significativos en los niveles de cortisol plasmático comparados contra placebo.

Varios estudios doble ciego controlados contra placebo de 12 semanas de duración efectuados en adultos y adolescentes, han demostrado que el tratamiento con ciclesonida produjo una mejoría en la función pulmonar medida por el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEF_1) y el pico de flujo espiratorio máximo (PEF), mejoría en el control de los síntomas del asma y disminución de la necesidad de empleo de agonistas β_2 inhalados.

FARMACOCINÉTICA

ALVESCO® se presenta en forma de una solución en aerosol que utiliza HFA-134a (norflurano) como propelente y etanol, lo que proporciona una relación lineal entre las diferentes dosis, la potencia de los disparos y la exposición sistémica.

Absorción:

Los estudios efectuados con ciclesonida radiomarcada administrada por vía oral e intravenosa han demostrado una absorción oral incompleta (24.5%). La biodisponibilidad oral, tanto de la ciclesonida como la de su metabolito, es casi

NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

4853



3

nula ($< 0.5\%$ para la ciclesonida y $< 1\%$ para el metabolito) debido a un elevado efecto de primer paso. Basándose en un experimento de cámara gamma, el depósito pulmonar en individuos sanos es de 52% . En concordancia con esta cifra, la biodisponibilidad sistémica del metabolito activo es $>50\%$ mediante la utilización del aerosol dosificador. Dado que la biodisponibilidad oral del metabolito activo es $< 1\%$, la porción deglutida de la ciclesonida inhalada no contribuye a la absorción sistémica.

Distribución:

Luego de la administración intravenosa a individuos sanos, la fase inicial de distribución de la ciclesonida fue rápida y consistente con su elevada lipofilia. El volumen de distribución promedio fue de 2.9 L/kg para la ciclesonida y de 12.1 L/kg para la des-ciclesonida. El aclaramiento sérico total de ciclesonida es elevado (promedio 2.0 L/h/kg.) indicando una elevada extracción hepática.

El porcentaje de ciclesonida unida a las proteínas del plasma humano alcanzó un valor promedio del 99% y el del metabolito activo el $98-99\%$, indicando una unión casi completa de la ciclesonida/ metabolito activo circulantes con las proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

La ciclesonida es principalmente hidrolizada a su metabolito activo por las esterasas pulmonares. Las investigaciones sobre los pasos enzimáticos posteriores en el sistema microsomal hepático humano, demostraron que este compuesto es principalmente metabolizado por reacciones catalíticas, mediadas por la isoenzima CYP3A4 y convertido en metabolitos hidroxilados inactivos. La depuración de la ciclesonida (aproximadamente 152 L/h) y la depuración aparente de la des-ciclesonida (aproximadamente 228 L/h) indica un elevado grado de extracción hepática. Asimismo, se detectó la existencia de conjugados lipofílicos reversibles de ésteres de ácidos grasos del metabolito activo en el pulmón.

Excreción:

La ciclesonida se excreta principalmente por vía fecal (67%), luego de la administración oral e intravenosa, lo cual indica que la excreción por vía biliar es la vía principal de eliminación.

Características farmacocinéticas en poblaciones especiales

Pacientes asmáticos

La ciclesonida no muestra diferencias farmacocinéticas en pacientes asmáticos leves en comparación con los individuos sanos.

Pacientes de edad avanzada. Insuficiencia renal o hepática.

De acuerdo con los estudios farmacocinéticos efectuados en poblaciones especiales, la edad no tiene influencia sobre la exposición sistémica al metabolito activo.

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TECNICO

NYCOMED S.A.
HERNÁN FORCILE
APODERADO

La insuficiencia hepática puede afectar la eliminación de los corticosteroides. En un estudio efectuado en pacientes con insuficiencia hepática de origen cirrótico se observó una mayor exposición sistémica al metabolito activo. Debido a la falta de excreción renal del metabolito activo, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.

Niños

En dos estudios clínicos efectuados para investigar la seguridad y eficacia en pacientes asmáticos con edades comprendidas entre los 4 y 11 años, se extrajeron muestras de suero para efectuar análisis farmacocinéticos. Los parámetros farmacocinéticos de des-ciclesonida fueron similares en niños y adultos.

Estudios preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos obtenidos con ciclesonida no revelan un riesgo específico para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

En estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales, se ha demostrado que los glucocorticoides inducen malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados en animales no parecen ser relevantes cuando el preparado es administrado a seres humanos en las dosis recomendadas.

Los estudios efectuados en animales con otros glucocorticoides indican que la administración de dosis farmacológicas de glucocorticoides durante la preñez puede aumentar el riesgo de provocar un retardo del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en los adultos y/o enfermedad metabólica y/o cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoide, el recambio de neurotransmisores y el comportamiento. Se desconoce la relevancia de estos datos en los seres humanos que reciben ciclesonida por inhalación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

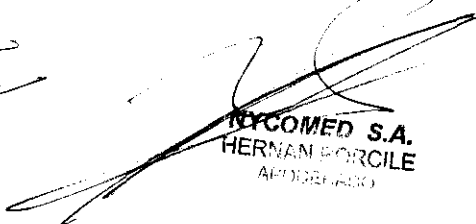
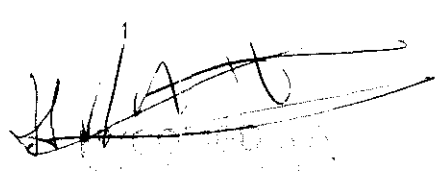
Posología

1 disparo de ALVESCO®80 mcg = 80 microgramos de ciclesonida a la salida del adaptador bucal.

1 disparo de ALVESCO®160 mcg = 160 microgramos de ciclesonida a la salida del adaptador bucal.

ALVESCO® debe ser utilizado solamente por vía inhalatoria.

La dosis inicial debe ser individualizada de acuerdo a la severidad de la afección. Una vez que se haya obtenido el efecto clínico deseado, la dosis debe ser titulada hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para lograr el control de los síntomas.



ALVESCO S.A.
HERNAN PORCILE
APROBADO

4853



Dosis recomendada para ancianos, adultos y adolescentes a partir de los 12 años:

Asma leve a moderada: La dosis diaria recomendada es de 160 a 640 microgramos en una o dos aplicaciones repartidas en el día.

Asma severa: La dosis puede ser aumentada hasta un máximo de 640 microgramos dos veces por día.

La mejoría de los síntomas comienza dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento. Como sucede con otros corticosteroides puede suponerse que el máximo efecto se alcanza luego de un período de tratamiento de 2 a 3 meses. Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento aún si no experimentan síntomas asmáticos.

Dosis recomendada para niños a partir de los 6 años de edad:

Asma leve a moderada: La dosis diaria recomendada es de 80 a 160 microgramos una vez por día ó 80 microgramos, dos veces por día.

Asma severa: Hasta el presente, las dosis apropiadas, su eficacia y seguridad no han sido directamente confirmadas para su empleo en el asma severa.

Los pacientes con asma severa corren el riesgo de presentar crisis agudas y deben someterse a evaluaciones regulares del control del asma que incluyan las pruebas funcionales respiratorias. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas asmáticos indica un deterioro del control del asma. Si los pacientes observan que el alivio brindado por los broncodilatadores de acción corta se vuelve menos efectivo, o si necesitan más inhalaciones que las habituales, se debe procurar atención médica. En esta situación, los pacientes deben ser evaluados nuevamente y se deberá considerar la necesidad de aumentar el tratamiento antiinflamatorio (p.ej.: mayor dosis de ALVESCO® o un período de tratamiento con corticosteroides orales). Las exacerbaciones asmáticas severas deben ser manejadas de acuerdo con los estándares de la práctica médica.

Para adecuarse a las necesidades específicas de algunos pacientes, ALVESCO® puede ser utilizado opcionalmente con una aerocámara compatible.

Posología en poblaciones especiales

No es necesario efectuar ajuste de la dosis en pacientes ancianos o en aquéllos con insuficiencia hepática o renal.

NYCOMED S.A.
COORDINADOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

Adultos y adolescentes tratados regularmente con corticosteroides por vía oral:

En pacientes con asma severa persistente que dependen de un tratamiento con prednisona administrada por vía oral, la dosis de ALVESCO® es de 640 microgramos administrados dos veces por día. Para cambiar a los pacientes tratados con un corticosteroide oral a un tratamiento con ALVESCO® los mismos deben hallarse en una fase estable de su enfermedad. La dosis de ALVESCO® (640 microgramos dos veces por día) debe administrarse durante 10 días en combinación con el corticosteroide por vía oral. A continuación, el corticosteroide oral debe ser reducido gradualmente cada semana hasta el nivel más bajo posible no reduciendo la dosis diaria en más de 2,5 mg cada vez..

Forma de administración

INSTRUCCIONES PARA EL USO

Antes de utilizar ALVESCO® Aerosol para inhalación bronquial deben leerse atentamente las siguientes instrucciones.

Debe explicarse detalladamente a los pacientes el uso correcto del aerosol dosificador.

La técnica de inhalación del paciente debe controlarse periódicamente para asegurar que exista una adecuada sincronización entre el disparo y la inhalación para obtener un depósito óptimo del fármaco en los pulmones.

Al igual que la mayoría de los productos medicinales inhalatorios que se presentan en envases presurizados, el efecto terapéutico de este producto puede verse disminuido cuando el envase está frío. Sin embargo, ALVESCO® posibilita la aplicación de una dosis apropiada a temperaturas que oscilan entre -10°C y 40 °C.

Disparo de prueba:

Como sucede con todos los aerosoles de uso médico es necesario efectuar tres disparos de prueba al aire antes de usarlo por primera vez y en cada ocasión en que el aerosol permanezca sin uso durante una semana o más.

No es necesario agitar el envase ya que ALVESCO® Aerosol para inhalación bronquial es un aerosol en solución.

Durante la inhalación el paciente deberá estar preferentemente sentado o parado.

ALBOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

4853



7

1. Quitar la tapa que protege el adaptador bucal sosteniendo el inhalador en posición vertical con el índice en la base del envase metálico y el pulgar ubicado por debajo del adaptador bucal (Ver figura 1)
2. Exhalar tanto como sea posible (Ver figura 2)
3. Colocar el extremo libre del adaptador bucal en la boca, apretando los labios a su alrededor. Inspirar lenta y profundamente por la boca y mientras se inspira presionar hacia abajo la parte superior del inhalador para liberar un disparo. (Ver figura 3)
4. Retirar el inhalador de la boca conteniendo la respiración durante aproximadamente 10 segundos. El paciente no debe exhalar con el inhalador dentro de su boca (Ver figura 4)
5. Finalmente, exhalar lentamente por la boca.
6. Luego de inhalar, enjuagar la boca con agua.
7. Volver a cubrir el adaptador bucal con la tapa, previa limpieza del mismo. (Ver figura 5)

Higiene del adaptador bucal

El adaptador bucal debe estar siempre muy limpio para lo cual debe emplearse una tela seca o papel tisú. El inhalador no debe ser lavado o colocado en agua.

CONTRAINDICACIONES

ALVESCO® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad a la ciclesonida o a cualquiera de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Como todos los corticosteroides inhalados ALVESCO® debe ser administrado con precaución en los pacientes con tuberculosis activa o latente y en casos de infecciones micóticas, bacterianas o virales y sólo en el caso de que estos pacientes estén recibiendo tratamiento adecuado.

Al igual que todos los corticosteroides inhalados, ALVESCO® no se encuentra indicado en el tratamiento del estado asmático u otros episodios asmáticos agudos en los que se requiere instaurar medidas de cuidado intensivo.

Asimismo, como sucede con todos los corticosteroides inhalados, ALVESCO®, no está indicado para aliviar los síntomas asmáticos agudos (broncoespasmo agudo) para lo que se requiere la administración de un broncodilatador inhalado de acción corta.

Se debe instruir a los pacientes para que tengan disponible dicha medicación de rescate.

NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

Los corticosteroides inhalados pueden producir efectos sistémicos, particularmente con dosis elevadas administradas por períodos prolongados, aunque su aparición es mucho menos probable que con el empleo de corticosteroides orales. Los efectos sistémicos posibles incluyen síndrome de Cushing y síntomas cushingoides, tanto como la supresión de la función suprarrenal, con episodios de hipoglucemia, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada hasta encontrar la menor dosis posible con la cual se mantenga un efectivo control del asma.

El efecto a largo plazo de los corticosteroides inhalados en niños no ha sido completamente esclarecido. El médico debe monitorizar estrechamente el desarrollo del crecimiento de los niños tratados con glucocorticoides por períodos prolongados.

Los beneficios del tratamiento con ciclesonida inhalada deberían minimizar la necesidad de administrar corticosteroides orales. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes que son transferidos de un tratamiento con corticosteroides orales a la administración de ciclesonida inhalada, mantienen latente el riesgo de sufrir un deterioro de la reserva suprarrenal por un tiempo considerable. La posibilidad de aparición de los síntomas respectivos puede persistir por algún tiempo.

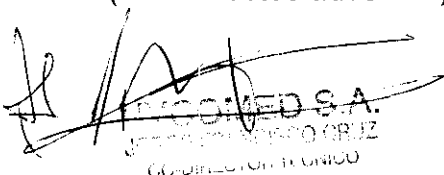
Estos pacientes pueden requerir asesoramiento médico especializado para determinar el grado de deterioro de la función suprarrenal antes de someterse a procedimientos médicos programados. La posibilidad de deterioro residual de la respuesta suprarrenal debe siempre ser considerada ante una emergencia (clínica o quirúrgica) y en situaciones específicas capaces de producir estrés, debiéndose tener en cuenta un tratamiento apropiado con corticosteroides.

El tratamiento con ALVESCO® no debe interrumpirse en forma brusca.

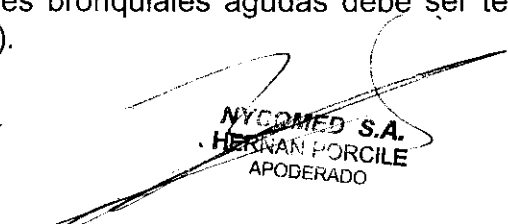
La falta de respuesta o las exacerbaciones severas deben ser tratadas aumentando la dosis de ALVESCO® y, en caso necesario, administrando corticosteroides por vía oral. En caso de aparición de una infección deben administrarse antibióticos.

El broncoespasmo paradójico, con incremento inmediato de las sibilancias u otros signos de broncoconstricción, que aparezca luego de la administración de ALVESCO®, debe ser tratado con broncodilatadores inhalados de acción corta, lo que usualmente produce un alivio rápido. El paciente deberá ser evaluado y el tratamiento con ALVESCO® solamente deberá continuarse si luego de un cuidadoso análisis se considera que el beneficio esperado es superior al riesgo potencial.

La correlación entre la severidad del asma y la susceptibilidad general para desencadenar reacciones bronquiales agudas debe ser tomada en consideración. (Ver: Efectos adversos).



NYCOMED S.A.
JUAN CARLOS CRUZ
COORDINADOR TÉCNICO



NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

La técnica de inhalación del paciente debe controlarse regularmente para asegurarse de que exista una adecuada sincronización entre el disparo y la inhalación para garantizar un depósito óptimo del fármaco en los pulmones.

Transferencia de pacientes que están tratados con corticosteroides orales

La transferencia de pacientes que dependen de la administración de corticosteroides orales a ALVESCO®, y su manejo posterior, requiere un especial cuidado ya que la recuperación del deterioro de la función adrenocortical causada por una terapia sistémica prolongada con corticosteroides puede tardar un tiempo considerable.

Los pacientes que han sido tratados con corticosteroides sistémicos por períodos prolongados o con dosis altas, pueden presentar supresión de la función adrenocortical. En estos pacientes la función suprarrenal debe ser controlada regularmente y la dosis de corticosteroides sistémicos reducida cuidadosamente.

Después de aproximadamente una semana, se deberá iniciar el retiro gradual de los corticosteroides sistémicos reduciendo la dosis en 1 mg de prednisolona o su equivalente por día. En caso de dosis de mantenimiento de prednisolona superiores a 10 mg diarios, puede resultar apropiado realizar cuidadosamente disminuciones mayores de las dosis a intervalos semanales.

Algunos pacientes presentan malestares inespecíficos durante la etapa de retiro de los corticosteroides a pesar del mantenimiento o aún de la mejoría de la función respiratoria.

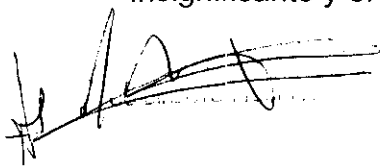
Estos pacientes deben ser inmediatamente sometidos a una investigación clínica para detectar signos de insuficiencia adrenocortical. Los pacientes transferidos de un tratamiento con corticosteroides orales, que aún presenten insuficiencia adrenocortical, deben llevar consigo una tarjeta de advertencia que indique que requieren la administración de corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés (p.ej.: empeoramiento de los ataques de asma, infecciones respiratorias, enfermedades intercurrentes de importancia, cirugía, traumatismos, etc.).

El reemplazo del tratamiento con corticosteroides sistémicos por la terapia inhalatoria puede ocasionalmente desenmascarar alergias tales como rinitis o eczema que estaban previamente controladas por el tratamiento sistémico.

El tratamiento concomitante con ketoconazol u otros potentes inhibidores del CYP 3A4 debe ser evitado a menos que el beneficio esperado supere el incremento del riesgo de aparición de efectos adversos sistémicos de los corticosteroides. (Ver: Interacciones medicamentosas)

Embarazo

No se han efectuado estudios controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, luego de la administración por inhalación, los niveles séricos de ciclesonida son por lo general muy bajos. En consecuencia la exposición fetal es insignificante y el potencial de toxicidad reproductiva es bajo.



NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

4853



10

Como sucede con otros glucocorticoides inhalados, la ciclesonida sólo debe ser utilizada en el embarazo si es claramente necesario. Los niños nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos de hipoadrenalismo.

Lactancia

La excreción de ciclesonida o sus metabolitos en al leche materna no ha sido investigada. Como sucede con otros glucocorticoides inhalados, la ciclesonida sólo debe ser utilizada en la lactancia si es claramente necesario.

Empleo en pediatría

El preparado se emplea en niños a partir de los 6 años de edad.

Empleo en geriatría

De acuerdo con los estudios farmacocinéticos efectuados en poblaciones especiales, la edad no tiene influencia sobre la exposición sistémica al metabolito activo.

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada

Empleo en pacientes con insuficiencia renal o hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o de operar maquinaria.

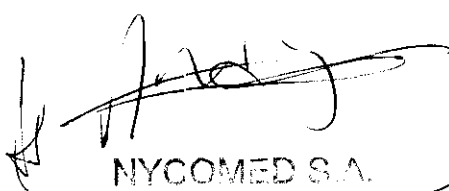
La administración de ciclesonida por vía inhalatoria ejerce un efecto insignificante o nulo sobre la capacidad de conducir vehículos o el uso de maquinaria.


INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los niveles séricos de ciclesonida y de su metabolito activo (des-ciclesonida) son bajos y no es de esperar que el metabolismo de otros productos medicinales sea substancialmente afectado.

En un estudio de interacción entre fármacos en estado estacionario efectuado con ciclesonida y ketoconazol, como un potente inhibidor del CYP 3A4, se observó que la exposición al metabolito activo M1 aumentó aproximadamente 3,5 veces, mientras que la exposición a la ciclesonida no fue afectada. Por lo tanto, la administración concomitante de potentes inhibidores del CYP 3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol y ritonavir o nelfinavir) debe ser evitada a menos que el beneficio esperado supere el incremento del riesgo de aparición de efectos adversos sistémicos de los corticosteroides.

Los estudios de interacción efectuados con ciclesonida y el sustrato del CYP3A4, la eritromicina, no han revelado ninguna interacción entre las dos sustancias.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO ORELLANA
CO-DIRECTOR TECNICO


NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Aproximadamente un 5% de los pacientes experimentó reacciones adversas en los estudios clínicos efectuados con ALVESCO® administrado en el rango de dosis comprendido entre 40 y 1280 microgramos por día. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas fueron leves a moderadas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento con ALVESCO®.

Frecuencia	Ocasionales (>1/10.000, <1/1.000)	Raros (1/10.000 – 1/1.000)
Sistemas / Órganos		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones **
Trastornos gastrointestinales	Náuseas. Vómitos * Gusto desagradable	Dolor abdominal * Dispepsia *
Trastornos generales y situaciones vinculadas al sitio de aplicación.	Reacciones en el sitio de aplicación. Sequedad en el sitio de aplicación.	
Trastornos del sistema inmunológico.		Edema angioneurótico. Hipersensibilidad.
Infecciones e infestaciones	Infecciones fúngicas orales	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea *	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo paradójal * Tos post-inhalación. Disfonía.	
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Eccema y rash.	
Trastornos vasculares		Hipertensión

* Incidencia similar o menor comparada con placebo.

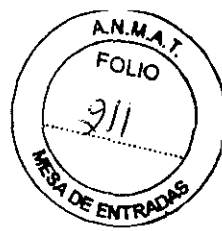
** Las palpitaciones que fueron observadas en los estudios clínicos estuvieron, en su mayoría, vinculadas con la administración de medicación concomitante con efectos cardíacos conocidos. (p.ej.: teofilina o salbutamol).

El broncoespasmo paradójal puede ocurrir inmediatamente luego de la administración y es una reacción aguda inespecífica a todas las medicaciones inhalatorias, que puede estar relacionada con el principio activo, el excipiente o el enfriamiento producido por la evaporación en el caso de los aerosoles dosificadores. En casos severos debe considerarse la interrupción del tratamiento con ALVESCO®.

Los corticosteroides inhalados pueden producir efectos sistémicos, particularmente con dosis altas indicadas por períodos prolongados..

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, supresión suprarrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma (Véase: Precauciones y advertencias)

4853



ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente

SOBREDOSIFICACIÓN

Aguda:

La inhalación de una dosis única de 2880 microgramos de ciclesonida por voluntarios sanos fue bien tolerada. El potencial de aparición de efectos tóxicos agudos posterior a una sobredosis de ciclesonida inhalada es reducido. Luego de una sobredosis aguda no se requiere un tratamiento específico.

Crónica:

Luego de la administración prolongada de 1280 microgramos de ciclesonida, no se observaron signos clínicos de supresión de la función suprarrenal. Sin embargo, si una dosis mayor a la recomendada se mantiene por períodos prolongados, algún grado de supresión de la función suprarrenal no puede ser excluido, por lo que puede ser necesario efectuar el monitoreo de la capacidad de reserva suprarrenal.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

PRESENTACIONES

ALVESCO® 80 mcg: Envases con 1 aerosol dosificador con 60 y 120 dosis, con adaptador bucal.

ALVESCO® 160 mcg: Envases con 1 aerosol dosificador con 60 y 120 dosis, con adaptador bucal.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El envase contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a los 50° C.

El envase no debe ser perforado, ni roto, ni quemado, aún cuando esté aparentemente vacío.

NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APOC. 33.0

4853



13

CODIGO ATC: R03B A08

Fecha de la última revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 52.204

Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

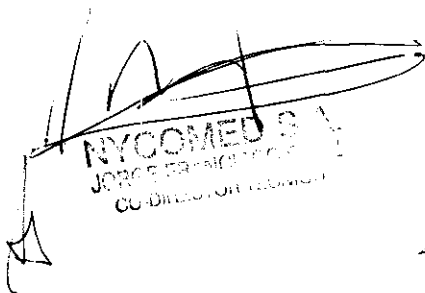
Elaborado en:

Derby Road, Loughborough, Leicestershire, United Kingdom LE 11 OSF

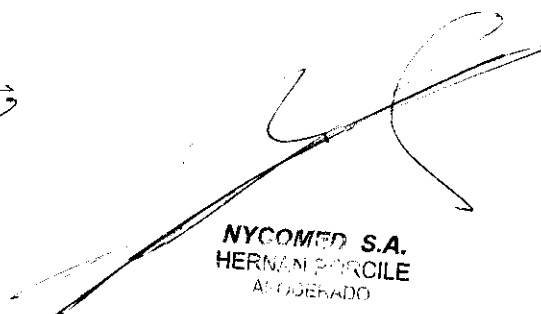
Importado por:

NYCOMED S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.



NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO
CO-DIRECTOR TÉCNICO



NYCOMED S.A.
HERNÁN PERCILE
AUXILIAR

4853



14

PROYECTO DE RÓTULO

Industria Inglesa

Envase con 1 aerosol dosificador con 60 dosis, con adaptador bucal.

ALVESCO®80 mcg

CICLESONIDA

Aerosol para inhalación bronquial

Venta bajo receta

FÓRMULA

ALVESCO 80

Cada dosis (a la salida del adaptador bucal) contiene:

Ciclesonida 80,00 mcg
Excipientes: Etanol, propelente HFA-134a (norflurano)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver folleto interno.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

NOTA:

Idéntico texto llevará la presentación con 120 dosis

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El envase contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a los 50° C.

El envase no debe ser perforado, ni roto, ni quemado, aún cuando esté aparentemente vacío.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 52.204

Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
ALVESCO



Lote/Partida N°:
Fecha de vencimiento:

Elaborado en:
Derby Road, Loughborough, Leicestershire, United Kingdom. LE11 OSF

Importado por:
NYCOMED S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.

NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO

4353



PROYECTO DE RÓTULO

Industria Inglesa

Envase con 1 aerosol dosificador con 60 dosis, con adaptador bucal.

ALVESCO®160 mcg

CICLESONIDA

Aerosol para inhalación bronquial

Venta bajo receta

FÓRMULA

ALVESCO 160

Cada dosis (a la salida del adaptador bucal) contiene:

Ciclesonida160,00 mcg
Excipientes: Etanol, propelente HFA-134a (norflurano)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver folleto interno.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


NOTA:

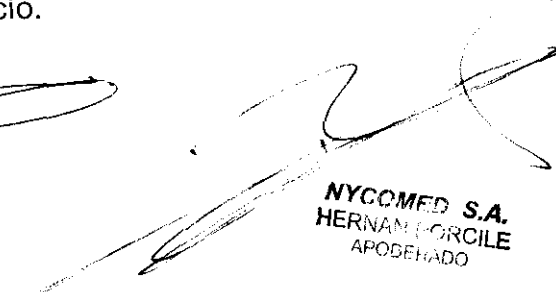
Idéntico texto llevará la presentación con 120 dosis

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El envase contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a los 50° C.

El envase no debe ser perforado, ni roto, ni quemado, aún cuando esté aparentemente vacío.


CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
HERNÁN FORCILE
APODERADO

4853



17

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 52.204

Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

Lote/Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Elaborado en:

Derby Road, Loughorough, Leicestershire, United Kingdom. LE11 OSF

Importado por:

NYCOMED S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.

NYCOMED S.A.
JOSE MANUEL
CO-GERENTE

NYCOMED S.A.
HERNAN FORCILE
APODERADO

Figuras para ser intercaladas con los textos que figuran en el ítem "INSTRUCCIONES DE USO"

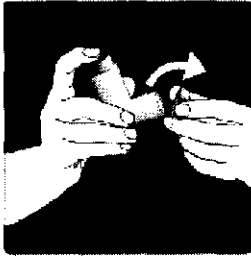


Figura 1

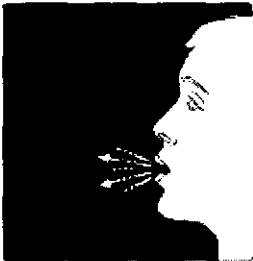


Figura 2

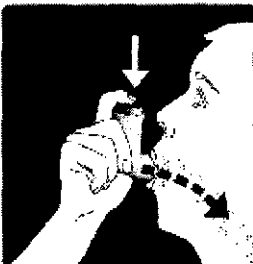


Figura 3

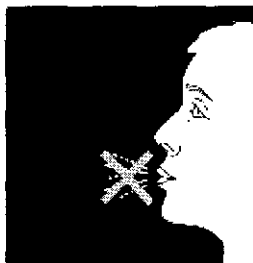


Figura 4

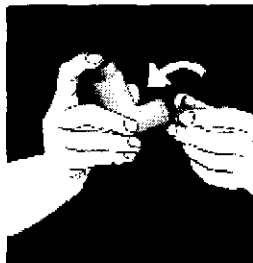


Figura 5

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
NYCOMED S.A.
HERNAN PORCILE
APODERADO