



Ebaluazio txosten osoa:
www.osakidetza.euskadi.net



Printzipio aktiboa:

ZIKLESONIDA

Ez gaitu asebetetzen: baliteke jarraibidea hobetzea, baina ez da ezagutzen epe luzera duen segurtasun-profila

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ **ALVESCO®** (Nycomed GmbH)
160 mcg/arnaste bakoitzeko, arnasteko disoluzioa,
60 dosiko aerosola (32,78 €)

Medikamentua emateko baldintzak:

Mediku-errezeta
Ebaluazio-data: 2010eko uztaila
Merkaturatze-data: 2009ko azaroa
Baimente-prozedura: Elkarren onarpena

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Helduetan eta 12 urtetik gorako nerabeetan asma iraunkorra kontrolatzeko erabiltzeko den arnastutako glukokortikoide berria da ziklesonida.

Eraginkortasuna. Ziklesonida budesonidarekin eta flutikasonarekin alderatu da. Aztertu diren ikerketa gehienetan ziklesonida ez zen izan budesonida eta flutikasona baino gutxiago, espirometriako aldagaiei (FEV₁, FVC, PEF) eta PEFaren eguneroko erregistroari zegokienez. Orain arte egin den nagusitasuneko ikerketa bakarrean, ez zuen desberdintasun estatistiko esanguratsurik izan flutikasonarekin alderatuta. Sintomak eta gaitzak okerrera egitea kontrolatzeari dagokionez, ez zen ikusi desberdintasunik ziklesonidaren eta budesonida edo flutikasonaren artean, ikerketa batean salbu; ikerketa horretan, ziklesonida budesonida baino hobea izan zen sintomak kontrolatzeko garaian.

Segurtasuna. Ziklesonidaren ondorio kaltegarrien maiztasuna eta profila arnastutako kortikoide batzuenen antzekoak dira. EMA erakundearen iritziz, ez dago behar beste froga asma larria duten pazienteetan ziklesonida dosi altuetan erabiltzeak dituen eraginaren inguruan, eta epe luzeko ikerketak egitea agindu dio eskatzaileari, ziklesonidaren eraginkortasuna eta segurtasuna zein diren jakiteko asma larria duten pazienteetan 320 eta 640 mcg/egun dosietan erabilia.

Jarraibidea. Ziklesonida egunean behin hartzekoa da, arnastutako beste kortikoide gehienak ez bezala (haiek egunean bitan hartzen dira, gutxienez). Eskura dagoen aurkezpen bakarra 160 mcg-koa izanik, horrek zaildu egin ditzake asma nozitzen duen paziente bakoitzari bere dosia ezartzeko egin beharreko doikuntzak.

Kontuan izanik ziklesonidari buruz eskura ditugun ikerketek ez dutela adierazten hura arnastutako beste kortikoide batzuk baino hobea denik emaitza kliniko esanguratsuei dagokienez —adibidez, gaitzak okerrera egitea, ospitaleratzeak, bizi-kalitatea eta epe luzera duen segurtasuna (>12 aste)—, eta nahiz eta egunean behin hartzen den, ziklesonida ezin dugu hartu asma tratatzeko lehen aukerako botika gisa.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: *

Hobekuntza terapeutiko handia: ***

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: **

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ??

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^{re} Teresa Santamarta, Luísa Ugedo.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laborpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ERABILERA ONARTUAK¹

Asma iraunkorra kontrolatzeko tratamendua helduetan eta nerabee-tan (>12 urte).

JARDUERA-MEKANISMOA¹

Ziklesonida glukokortikoidea da, behin arnastu eta gero biriketan metabolizatu eta C21-des-metilpropionil-ziklesonida metabolito aktibo bihurtzen dena. Metabolito horrek jarduera handia du hanturaren kontra.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Gomendatzen den dosia: 160 mcg/egun arnastea dosi bakarrean, hobe gaez. AeroChamber Plus[®] ganberarekin erabil daiteke.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁹

Kontuan hartzen diren probetan, budesonidarekin²⁻⁶ edo flutikasonekin⁷⁻⁹ alderatu zen ziklesonida; proba guztiak ez-gutxiagotansunekoak izan ziren, bat izan ezik (nagusitasunekoa⁷), eta iraupen motzekoak (12 astekoak).

Aldagai nagusiak espirometria-balioetan (FEV₁, FVC, PEF) izandako aldaketak, PEFaren eguneroko erregistroan izandako aldaketak eta/edo asmaren sintomen kontrolean izandako aldaketak izan ziren. Gaitzak okerrera egitea ikerketa batzuetan baino ez zen jaso; horri dagokionez, gorabehera handiak daude okerrera egite hori definitzen duten irizpideak zehazterakoan.

Ziklesonida vs. budesonida²⁻⁶

Ikerketa gehienetan³⁻⁶ ziklesonidaren dosia gomendatzen dena baino handiagoa izan zen, eta ziklesonidaren eta budesonidaren dosien arteko proportzioa 1:1^{3,5,6}, 1:2^{2,4} eta 1:4⁶ izan zen. Ikerketa gehienek^{2-4,6} zehaztu zuten ziklesonida ez zela budesonida baino gutxiago espirometriako aldagaiei eta PEFaren eguneroko erregistroari dagokienez. Ikerketa batean⁵ baino ez zen izan hobe ziklesonida espirometriako balioetan lortu zuen eraginari dagokionez, baina ezin da esan hautemandako aldea klinikoki esanguratsua denik; PEFaren eguneroko erregistroan, ziklesonida ez zen izan budesonida baino gutxiago.

Ikerketa gehienetan ez zen izan desberdintasun esanguratsurik ez sintomen kontrolari dagokionez, ez erreskateko medikazioari dagokionez ere; ikerketa bakar batean³ izan ziren desberdintasun esanguratsua ziklesonidaren alde, sintomarik gabeko egunen ehunekoari eta erreskateko medikazioari zegokienez. Hiru ikerketatan²⁻⁴ baino ez zen erregistratu gaitzak okerrera egitea, eta ez zen ikusi desberdintasun esanguratsurik tratamenduen artean.

Ziklesonida vs. flutikasona⁷⁻⁹

Ziklesonidaren eta flutikasonaren dosien arteko proportzioa 1:1⁷⁻⁹ eta 1:2⁸ izan zen, eta ikerketetako batean ziklesonidaren dosi aldakorrak eta flutikasonaren dosi finkoak eman ziren⁷.

Nagusitasuneko ikerketa bakarrean⁷ ez zen hauteman desberdintasun esanguratsurik ziklesonidaren eta flutikasonaren artean espirometriako aldagaietako bakar batean ere, ez eta PEFaren eguneroko erregistroan ere. Gainerako probek zehaztu zuten ziklesonida ez dela flutikasona baino gutxiago^{8,9}.

Nagusitasuneko ikerketan⁷, aldagai nagusia asmaren kontrola izan zen (sintomarik eta erreskateko medikaziorik gabeko egunak), eta ez zen hauteman desberdintasun esanguratsurik ziklesonidaren eta flutikasonaren artean. Beste probetan ere ez zen desberdintasun esanguratsurik hauteman. Gaitzak okerrera egiteari dagokionez, ez zen desberdintasun esanguratsurik izan^{7,8}.

SEGURTASUNA

Kontrako ondorioak¹

Ez oso ohikoak (>1/1000, <1/100): ahoan gustu txarra, botika hartu den tokian erreakzioak (berotasuna, hantura, narritadura, lehortasuna), marranta, eztula, bronkoespasmu paradoxikoa, exantema, ekzema.

Dosi altuetan eta epe luzean hartuz gero, ondorio sistemikoak izateko arriskua dago: Cushing-en sindromea, hiperkortikalismoa, giltzurrun gaineko gutxiegitasuna, hazkuntzaren atzerapena haurretan eta nerabee-tan, hezurretako mineral-dentsitatea galtzea, begi-lausoak eta glaukoma.

Erabiltzean kontuan izan beharrekoak¹

- Biriketako tuberkulosi aktiboa nahiz ezkutukoa.
- Onddoek, birusek edo bakterioek eragindako infekzioak.

- Giltzurrun gaineko gutxiegitasuna izateko arriskua aho bidezko kortikoideen orde ziklesonida arnastua hartuta.
- Giltzurrun gaineko gutxiegitasuna izateko arriskua estres-egoeran.
- Bronkoespasmu paradoxikoa.

Ohartarazpenak¹

- Ez da erabili behar bronkoespasmu larrietan edo gertakari akutuetan, neurri intentsiboak erabili behar direnean.
- Ez da erabili behar erreskateko medikazio gisa.

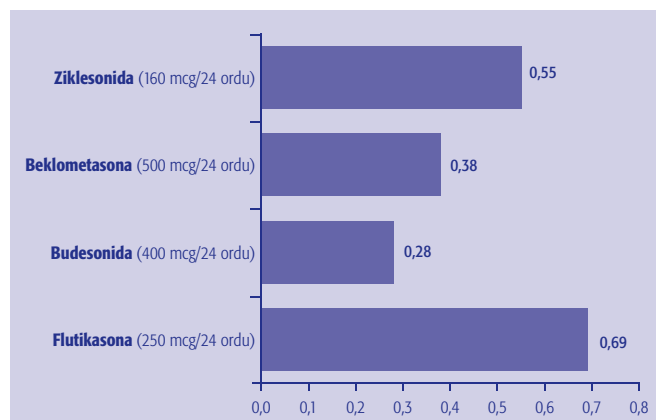
Erabilera egoera berezietan¹

- **12 urtez beherakoak, haurdunaldia, edoskitzaroa:** ez da gomendatzen erabiltzea.
- **Gibel-gutxiegitasun larria:** arretaz erabili behar da.
- **Giltzurrun-gutxiegitasuna:** ez da egin ikerketarik, metabolito aktiboa oso gutxi irazten baita giltzurrunetatik.

Interakzioak¹

Ez da eman behar CYP 3A4aren inhibitzaile indartsuekin (ketokonazola, itrakonazola eta erritonabir edo nefinabirra) batera.

EGUNEKO KOSTUA (€)



Oharra: dosi ekipotenteak.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Arnastutako kortikoideak dira lehen aukerako botikak asma iraunkorra tratatzeko, eraginkorrak direlako sintomak murrizteko nahiz biriken funtzioa hobetzeko eta gaitzak okerrera egitea murrizteko.

Kortikoideen dosi txikiak, budesonidaren 400 mcg-ren baliokideak, eraginkorrak dira paziente gehienetan, baina dosi handiagoak onuragarriak izan daitezke paziente batzuetan, batez ere asma larria dutenetan¹³. Beklometasona, budesonida eta flutikasonaren kasuan, froga asko dago haien eraginkortasunari eta segurtasunari buruz, baina orain arte ziklesonidari buruz eskura ditugun ikerketek ez dute agertzen hura hobe denik arnastutako beste kortikoideak baino, emaitza klinikoki esanguratsuei dagokienez —adibidez, gaitzak okerrera egitea, ospitaleratzeak, bizi-kalitatea eta epe luzera duen segurtasuna (>12 aste)—. Ziklesonida eta arnastutako kortikoide batzuk alderatzen dituen epe luzeko ikerketarik ez dago asma larria duten pazienteetan eta dosi altuetan.

Asmari buruzko SIGN gidaren azken berrikusketak¹² azaltzen du eskura ditugun arnastutako kortikoide gehienak apur bat eraginkorrak direla egunean behin eman orde egunean bitan ematen badira, baina egunean behin bakarrik hartuta ere erabil daitezkeela asma arina eta ondo kontrolatutakoa duten pazienteetan. Egunean bitan baino gehiagotan hartzeak duen onurari buruzko froga gutxi dago. Gomendatzen da arnastutako kortikoideak egunean bi aldiz hartzea hasieran, ziklesonida izan ezik, hura egunean behin hartzekoa baita. Hala ere, arnastutako kortikoideen eguneko dosi osoa hartualdi bakarrean hartzea aukeratu daiteke kontrol egokia ezartzen denean. Bestalde, 160 mcg-koa da ziklesonidak merkaturatu duen aurkezpen bakarra; beraz, asma nozitzen duen paziente bakoitzari arnastutako kortikoidearen dosia ezartzeko egin beharreko doikuntzak ezingo lirateke behar bezala egin.

Horregatik guztiagatik, ziklesonida ezin da lehen aukerako botika gisa hartu asma tratatzeko.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE CICLESONIDA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net>



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net



Principio activo:

CICLESONIDA

No convence: puede que mejore la pauta pero se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo

Nombre comercial y presentación:

▲ **ALVESCO®** (Nycomed GmbH)

160 mcg/inhalación, solución para inhalación, aerosol 60 dosis (32,78 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Julio 2010

Fecha de comercialización: Noviembre 2009

Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La ciclesonida es un nuevo glucocorticoide inhalado indicado en el tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Eficacia. La ciclesonida se ha comparado frente a budesonida y fluticasona. En la mayoría de los estudios analizados la ciclesonida fue no inferior a la budesonida y a la fluticasona en relación a las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y el registro diario del PEF. En el único estudio de superioridad realizado, no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a fluticasona.

En relación al control de los síntomas y exacerbaciones no se observaron diferencias entre la ciclesonida y la budesonida o la fluticasona excepto en un estudio en el que la ciclesonida fue superior a la budesonida en el control de los síntomas.

Seguridad. La ciclesonida presenta una frecuencia y un perfil de efectos adversos similar a otros corticoides inhalados. La EMA ha considerado que no se dispone de evidencia suficiente del uso de la ciclesonida a dosis altas en pacientes con asma grave y ha instado al solicitante a realizar estudios a largo plazo, para poder conocer la eficacia y seguridad de la ciclesonida a dosis de 320 y 640 mcg/día en pacientes con asma grave.

Pauta. La ciclesonida se administra una vez al día a diferencia de la mayoría de los corticoides inhalados que se administran, como mínimo, dos veces al día. La disponibilidad de una única presentación de 160 mcg puede dificultar los ajustes individuales de dosificación que requieren los pacientes asmáticos.

Teniendo en cuenta que los estudios disponibles con ciclesonida no indican una superioridad en términos de resultados clínicos relevantes como exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y seguridad a largo plazo (>12 semanas) en relación a otros corticoides inhalados y, a pesar de que se administra una vez al día, la ciclesonida no puede considerarse como fármaco de elección en el tratamiento del asma.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Importante mejora terapéutica: ***

Modesta mejora terapéutica: **

Aporta en situaciones concretas: *

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes (>12 años).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La ciclesonida es un glucocorticoide que, una vez inhalado, se metaboliza en los pulmones en el metabolito activo C21-des-metilpropionil-ciclesonida, con gran actividad antiinflamatoria.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada: inhalación 160 mcg/día en una sola dosis, preferentemente por la noche. Puede utilizarse con cámara Aero-Chamber Plus[®].

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁹

En los ensayos considerados, la ciclesonida se comparó frente a la budesonida²⁻⁶ o la fluticasona⁷⁻⁹, todos los ensayos fueron de no inferioridad, excepto uno de superioridad⁷, y de corta duración (12 semanas).

Las variables principales fueron el cambio en los valores espirométricos (FEV₁, FVC, PEF), en el registro diario del PEF y/o el control sintomático del asma. Las exacerbaciones se registraron solo en parte de los estudios, existiendo gran variabilidad en la definición de criterios que las definen.

Ciclesonida vs. budesonida²⁻⁶

En la mayoría de los estudios³⁻⁶ la dosis de ciclesonida fue superior a la recomendada, siendo la proporción de dosis entre la ciclesonida y la budesonida 1:1^{3,5,6}, 1:2^{2,4} y 1:4⁶. La mayoría de los estudios^{2-4,6} determinaron la no inferioridad de ciclesonida en las variables espirométricas y del registro diario del PEF. Solo en un estudio⁵ la magnitud del efecto de la ciclesonida en los valores espirométricos fue superior, aunque la diferencia observada no puede considerarse clínicamente relevante; en el registro diario del PEF, la ciclesonida fue no inferior a budesonida.

En la mayoría de los estudios, no hubo diferencias significativas en el control de los síntomas ni en la medicación de rescate; solo en uno³ hubo diferencias significativas a favor de la ciclesonida en el porcentaje de días libres de síntomas y en la mediación de rescate. Solo en tres estudios²⁻⁴ se registraron las exacerbaciones, sin observarse diferencias significativas entre tratamientos.

Ciclesonida vs. fluticasona⁷⁻⁹

La proporción de dosis entre la ciclesonida y la fluticasona fue 1:1⁷⁻⁹ y 1:2⁸ y, en uno de los estudios, la ciclesonida se administró a dosis variables y la fluticasona a dosis fija⁷.

En el único estudio de superioridad⁷ no se detectaron diferencias significativas entre la ciclesonida y la fluticasona en ninguna de las variables espirométricas ni en el registro diario del PEF. En el resto de ensayos se determinó la no inferioridad de la ciclesonida frente a fluticasona^{8,9}.

En el estudio de superioridad⁷ la variable principal fue el control de asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate) no observándose diferencias significativas entre ciclesonida y fluticasona. Tampoco se observaron diferencias significativas en los otros ensayos. En cuanto a las exacerbaciones, no hubo diferencias significativas^{7,8}.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): mal sabor de boca, reacciones en el lugar de la administración (ardor, inflamación, irritación, sequedad), ronquera, tos, broncoespamo paradójico, exantema, eczema. Riesgo de efectos sistémicos a elevadas dosis y períodos prolongados: síndrome de Cushing, hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Precauciones de uso¹

- Tuberculosis pulmonar activa o latente.
- Infecciones fúngicas, víricas o bacterianas.
- Riesgo de insuficiencia suprarrenal tras el cambio de corticoides orales a ciclesonida inhalada.
- Riesgo de insuficiencia suprarrenal en situación de estrés.
- Broncoespamo paradójico.

Advertencias de uso¹

- No utilizar en broncoespasmo grave o episodios agudos en los que se requieran medidas intensivas.

- No utilizar como medicación de rescate.

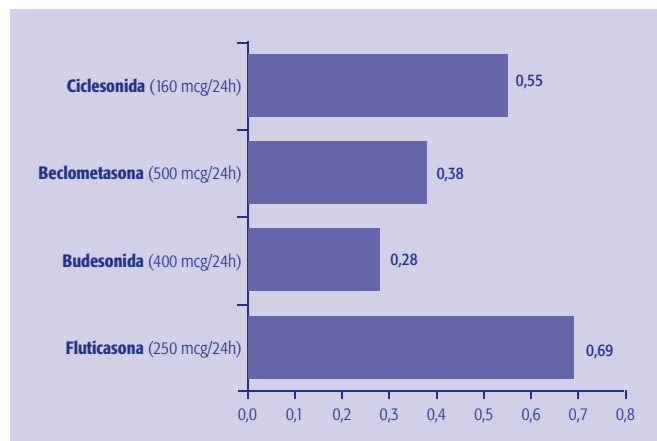
Utilización en situaciones especiales¹

- **Menores de 12 años, embarazo, lactancia:** no se recomienda su uso.
- **Insuficiencia hepática grave:** precaución.
- **Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios por la escasa excreción renal del metabolito activo.

Interacciones¹

Evitar la administración concomitante con inhibidores potentes de la CYP 3A4 (ketoconazol, itraconazol y ritonavir o nelfinavir).

COSTE (€/DÍA)



Nota: dosis equipotentes.

LUGAR EN TERAPEUTICA

Los corticoides inhalados son los fármacos de elección en el asma persistente por su eficacia tanto en la reducción de los síntomas como en la mejora de la función pulmonar y la reducción de las exacerbaciones.

Dosis bajas de corticoides, equivalentes a 400 mcg de budesonida, son eficaces en la mayoría de los pacientes, aunque dosis más altas pueden ser beneficiosas en algunos pacientes, especialmente en aquellos con asma grave¹³. Mientras que para beclometasona, budesonida y fluticasona existe una extensa evidencia sobre su eficacia y seguridad, los estudios con ciclesonida disponibles hasta el momento no indican una superioridad en términos de resultados clínicos relevantes como exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y seguridad a largo plazo (>12 semanas) de ésta en relación a los otros corticoides inhalados. No se dispone de estudios a largo plazo comparando la ciclesonida con otros corticoides inhalados en pacientes con asma grave y a dosis altas.

La última revisión de la guía SIGN del asma¹² señala que la mayoría de los corticoides inhalados disponibles son ligeramente más eficaces cuando se administran dos veces al día que una vez al día, pero pueden utilizarse en administración única diaria en pacientes con asma leve y con buen control de su asma. Existe poca evidencia del beneficio de una frecuencia de administración mayor de dos veces al día. Recomienda administrar corticoides inhalados inicialmente dos veces al día, excepto la ciclesonida que se administra una vez al día. No obstante, se puede considerar la administración de la dosis total diaria de los corticoides inhalados en administración única diaria en caso de un buen control establecido. Por otro lado, la ciclesonida solo se encuentra comercializada en la presentación de 160 mcg, por lo que los ajustes individuales de dosificación con el corticoide inhalado que requieren los pacientes asmáticos no podrían realizarse de forma adecuada.

Por todo ello, la ciclesonida no puede considerarse como fármaco de elección en el tratamiento del asma.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE CICLESONIDA** en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>