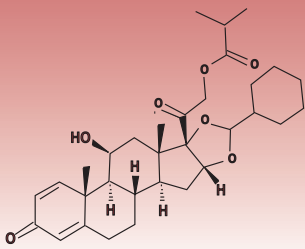


Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA de la Región de Murcia - Número 20, Año 2011

## CICLESONIDA

### Descripción del medicamento

#### Principio activo



#### Presentaciones

AEROSOL 60 DOSIS	PVP	CN
Alvesco® (160 MCG/Pulsación)	32,78€	662495



#### Nombres comerciales (laboratorio)

ALVESCO® (NYCOMED PHARMA S.A.)

#### Grupo terapéutico (ATC)

ANTIASMÁTICOS: otros fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (glucocorticoides) R03BA.

#### Indicación terapéutica

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

#### Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida

#### Fecha de autorización

30/03/2009

#### Fecha de comercialización

01/11/2009

### Valoración



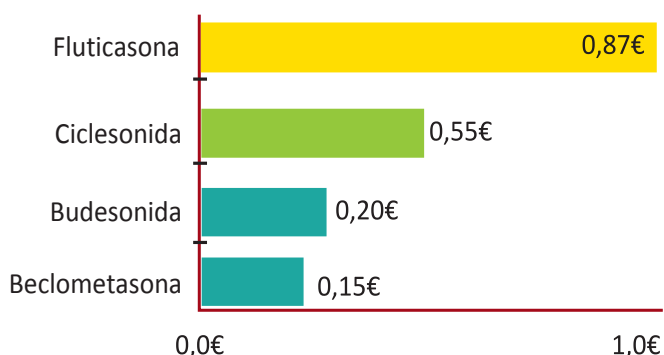
#### NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

No aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

#### Escala de Valoración

- ? NO VALORABLE: Información insuficiente
- X NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
- ! SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
- ✓ MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
- ✓✓ IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

### COSTE COMPARADO



Gráfica 1. Coste del tratamiento día

### RESUMEN

Ciclesonida es un glucocorticoide inhalado con actividad antiinflamatoria, autorizado para el tratamiento de control del asma persistente en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

En los ensayos clínicos realizados, frente a placebo y frente a comparadores activos, ha demostrado una eficacia y seguridad a corto plazo similar a otros corticoides inhalados.

Estudios adicionales deben clarificar el perfil de seguridad a largo plazo, en situaciones de asma grave y con dosis altas.

La dosificación una vez al día puede representar una ventaja en el cumplimiento terapéutico, sin embargo la existencia de una única presentación dificulta el ajuste de dosis.

## 1. INTRODUCCIÓN<sup>1</sup>

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas, que puede ser controlada de forma eficaz con tratamiento adecuado. Se caracteriza *clínicamente* por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica, *fisiológicamente* por procesos de obstrucción de las vías aéreas, generalmente reversible de forma espontánea o con tratamiento, e hiperreactividad bronquial, *histológicamente* por inflamación crónica de la vía aérea, en la que juegan un papel destacado determinadas células y mediadores e *inmunológicamente*, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales. Ninguno de estos síntomas es específico ni obligatorio del asma.

En el asma se establecen cuatro grados: leve intermitente, leve persistente, moderada y grave, en función de la sintomatología diaria que presente el paciente, de la limitación de su actividad diaria, de la necesidad de tratamiento de rescate, de la frecuencia de aparición de exacerbaciones y de la función pulmonar.

Los corticoides inhalados, constituyen el tratamiento de elección en el asma persistente por ser eficaces en la mejora de la función pulmonar y en la reducción de los síntomas y exacerbaciones.

Dosis equipotenciales estimadas para los esteroides inhalados

Fármaco	Dosis bajas (µg)	Dosis bajas (µg)	Dosis elevadas (µg)
Beclometasona	200-500	500-1.000	>1.000
Budesonida	200-400	400-800	>800
Fluticasona	100-250	250-500	>500
Flunisolida	500-1.000	1.000-2.000	>2.000
Triamcinolona	400-1.000	1.000-2.000	>2.000
Ciclesonida	80-160	160-320	>400

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA<sup>2</sup>

### 2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España.

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

### 2.2 Posología y forma de administración.

La dosis recomendada de ciclesonida es 160 µg diarios en una única dosis. En pacientes con asma grave, un ensayo de 12 semanas ha demostrado que dosis de 320 µg/12h reduce la frecuencia de reagudizaciones, aunque no mejora la función pulmonar. 80 µg una vez al día puede ser una dosis de mantenimiento efectiva para algunos pacientes aunque no existe en el mercado dicha presentación.

### 2.3. Mecanismo de acción.

Ciclesonida es un glucocorticoide antiasmático con actividad antiinflamatoria local, cuyo efecto terapéutico máximo puede tardar en aparecer entre 2- 4 semanas.

Parece ser que los corticoides, actúan sobre receptores citoplasmáticos que inducen o inhiben la transcripción génica de distintas proteínas que intervienen en la inflamación (prostaglandinas y leucotrienos) y además ejercen efectos antiquimiotácticos (reducen el número de eosinófilos y mastocitos).

### 2.4. Farmacocinética.

Tras la administración de ciclesonida por inhalación bucal, se metaboliza a través de una esterasa pulmonar, dando lugar al metabolito activo C21-des-metilpropionil-ciclesonida. Alrededor del 52% de la dosis se deposita a nivel pulmonar, mientras que el resto es deglutida.

La biodisponibilidad por vía oral es insignificante para

ciclesonida y su metabolito activo, así la porción deglutida no contribuye a la absorción sistémica.

El metabolito activo se metaboliza en el hígado por reacciones de hidroxilación, mediadas por CYP3A4, generando metabolitos inactivos.

Se excreta mayoritariamente por vía fecal (67%), tras administrarse de forma oral o intravenosa, lo que sugiere que la excreción a través de bilis es la principal ruta de eliminación.

## 3. EFICACIA

La eficacia y seguridad han sido establecidas mediante diversos ensayos clínicos, controlados tanto con placebo como con comparadores activos: budesonida y fluticasona (no se ha publicado ningún estudio frente a beclometasona). Los principales parámetros clínicos empleados fueron, el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1), el Flujo Espiratorio Máximo (PEF), la Capacidad Vital Forzada (FVC) y otros como días sin síntomas asmáticos, días sin medicación de rescate, despertares nocturnos, exacerbaciones (solo registradas en algunos estudios y con una gran variabilidad en la definición de criterios) y control del asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate)

### Ciclesonida vs placebo

Una revisión Cochrane<sup>3</sup> que incluyó 18 ensayos tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ciclesonida vs placebo para el asma crónico en adultos y niños. Ciclesonida fue más eficaz que placebo, a corto plazo, para mejorar la función pulmonar en pacientes con asma leve a moderado, tratados anteriormente con corticoides inhalados. La corta duración de los estudios impide valorar aspectos como el papel de ciclesonida a largo plazo sobre las exacerbaciones del asma y su perfil de seguridad.

Dos estudios posteriores a la mencionada revisión presentan resultados similares en relación con la variación en FEV1 como criterio primario de eficacia.

En el primero se incluyeron 691 paciente mayores de 11 años, con un FEV1 entre 60-85% y que no habían empleado corticoides inhalados en los últimos 30 días. En él se comparó el placebo frente a ciclesonida 80 µg/12h o ciclesonida 160 µg/24h durante 16 semanas, o frente a ciclesonida 80 µg/12h durante las primeras cuatro semanas y 160 µg/24h las siguientes 12<sup>4</sup>.

En el otro, se incluyeron 446 pacientes mayores de 11 años tratados anteriormente con corticoides inhalados y/o broncodilatadores β-adrenérgicos. En este caso el placebo fue comparado frente a ciclesonida 80 µg/12h o ciclesonida 160 µg/24h.

En ambos estudios ciclesonida presentó, en cuanto a las variaciones de FEV1, unas diferencias estadísticamente significativas frente a placebo<sup>5</sup>.

### Ciclesonida vs fluticasona

La eficacia ciclesonida vs fluticasona en niños/adolescentes se evaluó en 2 ensayos. Uno de ellos incluyó 556 pacientes entre 6-15 años. Se les administró ciclesonida 80 µg/12h o fluticasona 88 µg/12h durante 12 semanas. Se obtuvieron similares variaciones del FEV1 comprobándose la no inferioridad de ciclesonida frente a fluticasona<sup>6</sup>. El segundo de estos estudios incluyó a 744 pacientes, entre 6 y 11 años, a los que se les administró ciclesonida 80 µg/24h o ciclesonida 160 µg/24h o fluticasona 88 µg/24h, durante 12 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a síntomas de asma, uso de medicación de rescate y días sin despertares nocturnos (sí entre las dosis de ciclesonida en cuanto a exacerbaciones)<sup>7</sup>.

Otro estudio realizado en un grupo de 808 pacientes mayores de 12 años (media 32 años), comparaba la eficacia de ciclesonida 80 µg/24h, ciclesonida 160 µg/24h o fluticasona 88 µg/12h durante 12 semanas. Las variaciones obtenidas en el FEV1 (0,412 l, 0,378 l y 0,437 l) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, comprobándose la no inferioridad de ciclesonida vs fluticasona<sup>8</sup>. En el único ensayo de superioridad realizado, con una duración de 12 semanas, se estudió a una población de 111 pacientes entre 17-75 años con asma controlado con fluticasona 250 µg/12h o medicación equivalente. Se les administró ciclesonida 160 µg/24h o se les mantuvo el tratamiento previo con fluticasona. No se detectaron diferencias entre los dos grupos en el control del asma medido como días sin síntomas y sin medicación de rescate (variable principal). Tampoco se observaron diferencias en los valores espirométricos ni en el registro diario del PEF<sup>9</sup>.

En los dos últimos estudios mencionados se registraron las exacerbaciones, no observándose en ninguno diferencias entre ambos tratamientos (ciclesonida vs fluticasona). En otro estudio publicado los valores espirométricos obtenidos también indican la no inferioridad frente a fluticasona<sup>10</sup>.

#### Ciclesonida vs budesonida

La eficacia de ciclesonida vs budesonida en niños/adolescentes se evaluó en dos ensayos:

En uno de ellos a 621 pacientes, con edades comprendidas entre 6 y 11 años, se les administró ciclesonida 160 µg/24h o budesonida 400 µg/24h durante 12 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las variaciones en el FEV1 (0,232 l vs 0,250 l). También se comprobó la no inferioridad de ciclesonida respecto a la capacidad útil forzada, flujo espiratorio máximo, días sin síntomas y días sin despertares nocturnos<sup>11</sup>.

En el segundo de los estudios, 403 pacientes entre 12 y 17

años fueron tratados con ciclesonida 320 µg/24h (dosis superior a la recomendada en ficha técnica) o budesonida 800 µg/24h durante 12 semanas. Las diferencias entre los grupos no resultaron estadísticamente significativas respecto a las variaciones obtenidas en el FEV1 (0,505 l vs 0,536 l). También se comprobó la no inferioridad de ciclesonida en las mismas variables descritas en el anterior estudio<sup>12</sup>.

Dos estudios, Niphadkar 2007<sup>13</sup> y Boulet 2006<sup>14</sup>, a los que los pacientes tratados con budesonida se aleatorizaron a continuar o cambiar por ciclesonida, mostraron la no inferioridad de ciclesonida. En el estudio Boulet la dosis de ciclesonida fue superior a la recomendada en ficha técnica.

En los tres últimos estudios mencionados se registraron las exacerbaciones, no observándose diferencias entre los tratamientos.

En otro estudio, Hansel 2006 se observó que los cambios en las variables espirométricas indicaban la no inferioridad de ciclesonida. La dosis de ciclesonida utilizada fue superior a la recomendada en ficha técnica<sup>15</sup>.

Con dosis también superiores a las recomendadas se llevó a cabo un estudio, Ukena 2007, que muestra superioridad de ciclesonida para FEV1 y FVC, aunque estas mejoras no son clínicamente relevantes<sup>16</sup>.

Finalmente comentar la existencia de una revisión de la Cochrane que evaluó la eficacia y los efectos adversos de la ciclesonida en relación con otros corticoides inhalados para el tratamiento del asma crónico. Se incluyeron 21 ensayos con 7243 pacientes, concluyendo que dosis iguales diarias de ciclesonida y beclometasona o budesonida proporcionan resultados similares para las tasas de flujo espiratorio máximo aunque la capacidad vital forzada fue mayor con ciclesonida. Los datos de FEV1 no fueron consistentes. Comparado con fluticasona los datos sobre los parámetros de función pulmonar no difieren significativamente<sup>17</sup>.

Estudio	Semanas	Comparador	Nº Pacientes		Incremento FEV1 (L) Análisis por intención de tratar	
			Ciclesonida	Comparador	Comparador vs Comparador Media (95% IC)	Valor p
Magnusen <sup>8</sup>	12	Fluticasona 88µg/2 veces día	278 (80 µg) 271 (160 µg)	259	-0.025 (0.106, 0.056) -0.059 (0.141, 0.0229)	<0,001
Knox <sup>9</sup>	12	Fluticasona 250µg/2 veces día	58 (160 µg)	53	-0.018 (1.128, 0.092)	0,746
Buhl <sup>10</sup>	12	Fluticasona 88µg/2 veces día	266 (160 µg)	263	-0.010 (-0.085, 0.066)	0,801
Vermeulen <sup>12</sup>	12	Budesonida 800µg/2 veces día	272 (320 µg)	131	-0.031 (-0.138, 0.076)	<0,001
Niphadkar <sup>13</sup>	12	Budesonida 200µg/2 veces día	139 mañana (160 µg) 271 tarde (160 µg)	133	-0.036 (-0.120, 0.045) 0.022 (-0.061, 0.105)	0,383 0,589
Boulet <sup>14</sup>	12	Budesonida 320µg/2 veces día	179 (320 µg)	180	0.050 (-0.007, 0.111)	0,087
Hansel <sup>15</sup>	12	Budesonida 200µg/2 veces día	167 (80 µg) 184 (320 µg)	167	-0.088 (-0.192, 0.015) -0.099 (-0.200, 0.001)	<0,001
Ukena <sup>16</sup>	12	Budesonida 400µg/2 veces día	198 (320 µg)	201	-0.095 (-0.016, 0.174)	0,019

Tabla 1. Sumario de principales estudios de eficacia con comparador activo.

## 4. SEGURIDAD

Ciclesonida presenta una buena tolerabilidad, como el resto de los corticoides inhalados.

### 4.1. Reacciones adversas

En los estudios de seguridad, el 4% de los pacientes tratados con ciclesonida, presentaron reacciones de carácter leve y poco frecuentes (>1/1000, <1/100), que no requirieron de

la suspensión del tratamiento. Normalmente estas RA están restringidas a fenómenos de irritación bucofaringea por la propia administración del fármaco (sequedad de boca, ronquera, tos, broncoespasmo paradójico, mal sabor de boca, exantema y eczema). No obstante, no se puede descartar que no aparezcan reacciones adversas sistémicas (cataratas,

glaucoma, retraso en el crecimiento, síndrome de Cushing, etc.) especialmente en adolescentes pequeños, ancianos o personas con insuficiencia hepática grave, que reciban dosis elevadas de ciclesonida inhalada durante un tiempo prolongado.

#### 4.2. Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la ciclesonida o alguno de sus excipientes.

#### 4.3. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe administrar en niños < 12 años, ni en caso de broncoespasmo grave, episodio o síntoma de asma agudo, ni tampoco como medicación de rescate. Es conveniente monitorizar la función corticosuprarrenal durante el cambio progresivo de corticoide oral a inhalado, y durante un tiempo después, por riesgo de persistencia de insuficiencia suprarrenal.

En situación de urgencia (médica o quirúrgica) o programada propicia a causar estrés, habría que considerar la posibilidad de adecuar un tratamiento con corticoides sistémicos. Si se produce broncoespasmo paradójico aplicar un broncodilatador de acción corta.

Debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas, víricas o bacterianas, y sólo si dichos pacientes están adecuadamente tratados.

#### 4.4. Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante de ciclesonida con inhibidores potentes del CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (ketoconazol), macrólidos (eritromicina) o inhibidores de la proteasa, enzima implicada en el metabolismo activo de la ciclesonida.

## 5. CONCLUSIONES

**Ciclesonida es un corticoide inhalado indicado para el tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes mayores de 12 años. Los estudios realizados (a corto plazo y en asma leve-moderada) muestran resultados similares a otros corticoides inhalados. Los datos publicados no aportan información suficiente ni sobre seguridad a largo plazo, ni en situaciones de asma grave, ni en casos de administración de altas dosis. Estos aspectos habría que tenerlos en cuenta a la hora de desplazar en su uso a otros corticoides comercializados con mayor experiencia en cuanto a eficacia y seguridad. Por tanto, no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009
2. Ficha técnica Alvesco en <http://sinaem.agedmed.es>.
3. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida vs placebo para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue.Chichester,UK: John Wiley & Sons, Ltd).
4. Berger WE, Kerwin E, Bernstein DI et al.. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in subjects with mild-to-moderate asthma not currently using inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30 (3): 304-14.
5. Meltzer EO, Korenblat PE, Weinstein SF, Noonan M et al. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in mild-to-moderate persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30 (3): 293-303.
6. Pedersen S, García García ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41 (10): 954-61.
7. Pedersen S, Englestätter R, Weber HJ, Hirsch S, Emeryk A, Weber H, Vermeulen J. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22 (3): 214-220.
8. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstätter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J Asthma* 2007; 44 (7): 555-63.
9. Knox A, Langan J, Martinot JB et al. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (10): 2387-94.
10. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Ryaback C, Middle MV, et al. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 404-12.
11. Von Berg A, Engelstätter R, Minic P, Srĕckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, Vermeulen JH, Leichtl S et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs budesonide 400 mcg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (5): 391-400.
12. Vermeulen JH, Gyurkovits K, et al. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101 (10): 2182-91.
13. Niphadkar P, Jagannath K, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 microg QD and budesonide 200 microg BID in adults with persistent asthma: a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clinical Therapeutics*. 2005; 27 (11): 1752-63.
14. Boulet LP, Drollmann A, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Me* 2006; 100: 785-94.
15. Hansel TT, Benezet O, et al. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther* 2006; 28: 906-20.
16. Ukena D, Biberger C, Steinijs V, et al. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 562-70.
17. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida vs otros esteroides inhalados para el tratamiento del asma crónica en niños y adultos. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 número 4. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue.Chichester,UK: John Wiley & Sons, Ltd).

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el CIEMPS, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:  
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Teléfono: 968 37 52 65/66

Fax: 968 36 59 40

e-mail: [ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es)

Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:

<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533 - D.L.: MU-564-2006