



# Alvesco<sup>®</sup> ciclesonida

Leia com atenção, antes de usar o produto.

## Forma farmacêutica, apresentações e via de administração

Solução inalatória pressurizada (Spray). Embalagens com 60 ou 120 doses de 80 mcg ou 160 mcg de ciclesonida.

Uso inalatório oral.

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças a partir de 4 anos de idade)

### Composição

Cada dose de Alvesco<sup>®</sup> 80 libera no bocal do inalador:

Ciclesonida ..... 80 mcg

Excipientes: Propelente HFA-134a (Norflurano) e Etanol

Cada dose de Alvesco<sup>®</sup> 160 libera no bocal do inalador:

Ciclesonida ..... 160 mcg

Excipientes: Propelente HFA-134a (Norflurano) e Etanol

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### Como este medicamento funciona?

Alvesco<sup>®</sup> contém uma substância chamada ciclesonida, pertencente à família dos corticosteróides.

Alvesco<sup>®</sup> é uma solução para ser inalada através da boca. A ciclesonida, quando inalada, está em sua forma inativa e quando atinge seus pulmões torna-se ativa, ou seja, pronta para o tratamento da asma. A asma é uma doença onde várias estruturas do que chamamos de árvore respiratória tornam-se inflamadas, tornando a respiração difícil.

Em cada inalação de Alvesco<sup>®</sup>, é liberada uma quantidade suficiente de ciclesonida para agir diretamente nas passagens de ar (vias aéreas respiratórias), reduzindo a inflamação e ajudando a manter as passagens de ar abertas. Agindo assim, esta medicação ajuda a melhorar suas condições respiratórias e previne futuras crises (ataques) de asma. Por isso é chamada de medicação de controle da asma e prevenção de suas crises.

Alvesco<sup>®</sup> não proporcionará um alívio imediato da falta de ar, da sensação ofegante e da chiadeira durante um ataque de asma. Nesta situação você deve usar seu medicamento de alívio rápido indicado pelo médico.

A melhora dos sintomas tem início após 24 horas de tratamento com Alvesco<sup>®</sup>. Entretanto, como este medicamento está indicado para a prevenção das crises de asma, você deve utilizar Alvesco<sup>®</sup> regularmente, mesmo quando não estiver apresentando nenhum sintoma.

### Por que este medicamento foi indicado?

Alvesco<sup>®</sup> é um medicamento para o controle da asma e prevenção de futuras crises e deve ser utilizado regularmente, todos os dias, mesmo se você não estiver apresentando sintomas.

### Quando não devo usar este medicamento?

#### Contra-indicações

Alvesco<sup>®</sup> não deve ser usado em pacientes com alergia conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula. Os sintomas de reação alérgica podem incluir dificuldade para respirar; respiração curta, chiadeira, inchaço nos lábios, na face, na língua ou em outras partes do corpo, vermelhidão ou coceira na pele.

Alvesco<sup>®</sup> não está recomendado para o uso em crianças com idade abaixo de 4 anos.

#### Advertências

O uso de altas doses de corticosteróides inalatórios, por tempo prolongado, pode afetar a produção normal de hormônio esteroide em seu corpo. Porém, Alvesco<sup>®</sup> raramente pode afetar a produção normal de esteroide em seu corpo. A redução na produção de esteroídes pode diminuir a velocidade de crescimento de crianças e adolescentes, reduzir a densidade do osso, e causar catarata ou glaucoma (aumento da pressão dentro dos olhos).

Da mesma forma que outros corticosteróides inalatórios, Alvesco<sup>®</sup> não deve ser usado isoladamente no tratamento da crise de asma onde medidas intensivas sejam necessárias. Alvesco<sup>®</sup> deve ser usado somente com medicação médica.

#### Precauções

Informe ao seu médico se você tem ou teve tuberculose, infecções do sistema respiratório provocadas por fungos, bactérias ou vírus. Como todos os corticosteróides inalatórios, Alvesco<sup>®</sup> deve ser usado com cautela nestas situações. Seu médico poderá orientá-lo quanto aos riscos e benefícios de uso da medicação nestas condições.

**Gravidez e lactação:** Assim como outros corticosteróides inalatórios, Alvesco<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez ou amamentação.

Informe ao seu médico se você engravidar durante o tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando. Seu médico irá avaliar os riscos e os benefícios do uso desta medicação, para você e para o bebê, durante a gravidez ou amamentação.

**Pacientes idosos:** Não é necessário o ajuste da dose em pacientes idosos.

#### Ingestão juntamente com outras substâncias

O uso de Alvesco<sup>®</sup> com outros medicamentos não deve trazer problemas importantes para sua saúde. Entretanto, a administração do produto junto com medicamentos que inibem a ação das enzimas do fígado pode alterar a ação da ciclesonida. É especialmente importante informar seu médico sobre o uso de medicamentos para tratar infecções por fungos, como por exemplo, o cetoconazol.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento é contra-indicado para crianças abaixo de 4 anos de idade.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

### Como devo usar este medicamento?

#### Aspecto físico

Alvesco<sup>®</sup> é uma solução incolor inalatória pressurizada (Spray).

#### Características organolépticas

Alvesco<sup>®</sup> possui odor característico.

#### Posologia

Alvesco<sup>®</sup> está indicado apenas para inalação pela boca.

Seu médico deverá informá-lo qual a dose e o número de inalações de Alvesco<sup>®</sup> é mais adequada para seu tratamento, pois a dose depende da necessidade de cada paciente. A dose recomendada para crianças de 4 a 11 anos é de 80 a 160 mcg ao dia. E a dose recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos é de 80 a 640 mcg ao dia. A dose de 80 mcg, uma vez ao dia, como dose de manutenção é eficaz para o tratamento de crianças e alguns adultos e adolescentes.

**AS INALAÇÕES DE ALVESCO<sup>®</sup> PODEM SER ADMINISTRADAS APENAS UMA VEZ AO DIA, PELA MANHÃ OU À NOITE, OU A CRITÉRIO MÉDICO.**

Informe seu médico se durante o tratamento com Alvesco<sup>®</sup> esteja apresentando piora dos sintomas da asma ou necessitando do uso de doses extras de Alvesco<sup>®</sup> ou dos medicamentos de alívio.

Seu médico ajustará a dose de Alvesco<sup>®</sup> para mantê-lo sem os sintomas de asma, indicando o controle da doença.

#### Instruções de uso/manuseio

Seu médico deve orientar o uso correto de Alvesco<sup>®</sup>.

Você deve utilizar Alvesco<sup>®</sup> no mesmo horário todos os dias, pois isto lhe ajudará a lembrar de usar o medicamento.

Se o inalador for novo ou não tiver sido usado durante uma semana ou mais, antes de usá-lo, elimine 3 jatos no ar.

**Não é necessário agitar o frasco de Alvesco<sup>®</sup> pois é uma solução aerossol.** Antes de utilizar Alvesco<sup>®</sup>, siga as instruções de uso ilustradas pelas figuras: **É importante que você não pule os passos 3 a 7.**



1. Remova a tampa do bocal e verifique dentro e fora dele, certificando-se que está limpo e que não há objetos estranhos. Durante a inalação você deve ficar, de preferência, sentado ou em pé.



2. Segure o inalador na vertical com seu dedo indicador no topo do frasco e o seu polegar na base, abaixo do bocal.



3. Solte o ar dos pulmões normalmente.



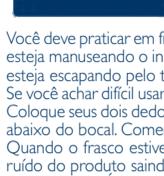
4. Coloque o bocal em sua boca e feche seus lábios firmemente ao redor dele (a sua boca deve envolver completamente o bocal).



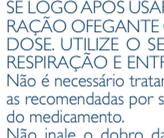
5. Aperte o topo do inalador para baixo, para liberar uma dose, e inspire devagar e profundamente, ao mesmo tempo.



6. Prenda a respiração, tire o inalador da boca e o dedo do topo do inalador. Continue prendendo a respiração durante aproximadamente 10 segundos ou o quanto suportar para que o medicamento atinja seus pulmões. Não solte o ar no inalador.



7. Solte o ar devagar.



8. Se você foi orientado a usar uma segunda dose, aguarde aproximadamente meio minuto para repetir os passos 3 a 7.

9. Após o uso, coloque sempre a tampa do bocal para proteger o inalador de poeira, pêlos ou outros contaminantes. Recoloque a tampa firmemente e pressione na posição para o fechamento.

Você deve praticar em frente ao espelho nas primeiras vezes, até sentir confiança de que esteja manuseando o inalador corretamente. Certifique-se de que o medicamento não esteja escapando pelo topo do inalador ou pelos cantos de sua boca.

Se você achar difícil usar o inalador ou apenas uma das mãos, tente usá-lo com as duas. Coloque seus dois dedos indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do bocal. Comente com seu médico se estiver com dificuldades.

Quando o frasco estiver completamente vazio, você não sentirá nem ouvirá nenhum ruído do produto saindo do bocal.

**SE LOGO APÓS USAR O SEU INALADOR VOCÊ COMEÇAR A SENTIR A RESPIRAÇÃO OFEGANTE OU OTÓRAX CONTRAÍDO, NÃO USE MAIS NENHUMA DOSE. UTILIZE O SEU MEDICAMENTO DE ALÍVIO PARA AJUDAR NA SUA RESPIRAÇÃO E ENTRE EM CONTATO COM SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE.** Não é necessário tratamento específico caso sejam inaladas doses muito maiores que as recomendadas por seu médico, mas você deve informá-lo caso use dose excessiva do medicamento.

Não inale o dobro da dose recomendada para compensar a inalação esquecida anteriormente.

#### Instruções de limpeza do bocal

O bocal do seu inalador deve ser limpo semanalmente com um lenço ou pano seco. **O inalador não deve ser lavado nem colocado na água.**

#### Uso do espaçador

Normalmente não se recomenda o uso de Alvesco<sup>®</sup> com espaçador. O espaçador pode ser indicado caso você tenha dificuldades em usar o inalador. Nestes casos, recomenda-se o uso de um espaçador tipo AeroChamber Plus, que é compatível com Alvesco<sup>®</sup>.

É importante inalar firme e profundamente logo após cada disparo da medicação no espaçador. O disparo da medicação no espaçador e sua inalação devem ser rápidos.

Se necessário, peça informações ao seu médico sobre o uso do espaçador.

#### Instruções de limpeza do espaçador

O espaçador deve ser lavado com água morna e detergente, devendo-se deixá-lo secar

sem enxaguar ou secá-lo com uma toalha. Isto deve ser feito antes do uso inicial do espaçador e, após isso, pelo menos mensalmente.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**O prazo de validade está impresso na embalagem do produto.**

**Quais as reações indesejáveis que este medicamento pode causar?**

Todo medicamento pode provocar reações indesejáveis. Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável.

Aproximadamente 4% dos pacientes tiveram reações indesejáveis em testes clínicos com Alvesco<sup>®</sup> ministrado em doses de 80 a 1280 mcg ao dia. Na maioria dos casos, tais reações foram leves e não exigiram a descontinuação do tratamento com Alvesco<sup>®</sup>. As reações consideradas incomuns (> 1/1000, < 1/100) foram: rouquidão e súbita dificuldade para respirar; inspiração ofegante ou aperto no peito que pode acontecer imediatamente após a inalação de corticosteróides inalatórios (broncoespasmo paradoxal). Esta é uma reação aguda que pode acontecer com todos os medicamentos inalatórios, podendo estar relacionada aos componentes da fórmula ou ao resfriamento da evaporação, no caso de sprays. Caso perceba estes sintomas, use o medicamento de alívio e entre em contato com seu médico imediatamente. Na maioria dos casos, esta reação é leve e não requer a suspensão do uso de Alvesco<sup>®</sup> (ver também item Advertências).

Outras reações incomuns observadas foram: tosse após inalação, queimação ou inchaço na boca e garganta, gosto ruim e secura na boca; irritação da pele com crostas ou bolhas (eczema), causando coceira e vermelhidão; reações imediatas ou tardias de alergia tais como angioedema com inchaço dos lábios, língua e faringe.

Podem ocorrer efeitos em outros lugares do organismo (efeito sistêmico) devido ao uso de corticosteróides inalatórios, particularmente em doses acima das recomendadas e usadas por períodos prolongados. Possíveis efeitos sistêmicos incluem a redução da produção do hormônio da glândula adrenal, o cortisol, diminuição no ritmo de crescimento de crianças e adolescentes, osteoporose (enfraquecimento dos ossos), catarata e glaucoma (aumento da pressão dentro dos olhos).

Os corticosteróides orais (comprimidos) podem provocar mais reações indesejáveis que os corticosteróides inalados, como o Alvesco<sup>®</sup>. Se você está tomando comprimidos de corticosteróides antes ou durante o uso de Alvesco<sup>®</sup>, o risco destas reações indesejáveis pode continuar por algum tempo.

**Alvesco<sup>®</sup> não causa qualquer prejuízo na habilidade para dirigir ou operar máquinas. Não existem evidências que Alvesco<sup>®</sup> cause dependência.**

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

### O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento?

Não utilize doses acima das recomendadas pelo seu médico. O risco de efeitos tóxicos com doses muito acima das especificadas é baixo e não é necessário tratamento específico após uma dose excessiva aguda. No entanto, procure seu médico para orientação adequada.

### Onde e como devo guardar este medicamento?

O frasco possui um líquido sob pressão. Não o exponha a temperaturas superiores a 50°C e proteja da luz solar direta. Não perfure, quebre ou queime o frasco, mesmo se estiver vazio.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### Descrição do produto

Inalador em frasco de alumínio selado com uma válvula dosadora, um adaptador bucal e uma tampa. Cada frasco contém 60 ou 120 doses de 100 ou 200 mcg de ciclesonida liberados pela válvula, equivalentes a 80 ou 160 mcg (respectivamente) de ciclesonida liberados pelo adaptador bucal.

### Informações técnicas

A ciclesonida (epímero-R puro) pertence a uma nova classe de glicocorticóides inalatórios não halogenados com ativação em território pulmonar.

A droga é dissolvida em uma solução não halogenada e liberada via um inalador pressurizado, resultando em um aerossol extra-fino. Alvesco<sup>®</sup> possui uma alta (~ 50%) fração de partícula inalável < 4,7 µm, com a fração principal variando entre 1,1 – 2,1 µm, e, portanto, promove uma melhoria no alcance da droga aos pulmões com menor depósito na orofaringe do que as formulações em suspensão de outros corticosteróides inalatórios.

### Características farmacológicas

#### Propriedades farmacodinâmicas

A ciclesonida demonstra baixa afinidade de ligação com o receptor de glicocorticóide. Uma vez inalada, a ciclesonida é enzimaticamente convertida nos pulmões para o seu principal metabólito (C21-des-metilpropionil-ciclesonida), que possui uma forte atividade antiinflamatória e é, portanto, considerado o metabólito ativo.

Em três estudos clínicos, a ciclesonida tem demonstrado redução da resposta das vias respiratórias ao monofosfato de adenosina em pacientes hiper-responsivos. Em outro estudo, o pré-tratamento com ciclesonida durante 7 dias, atenuou significativamente as reações imediata e tardia seguidas aos desafios com alérgenos inalatórios. O tratamento com ciclesonida inalatória também demonstrou atenuação no aumento das células inflamatórias (eosinófilos totais) e mediadores da inflamação no escarro induzido.

Um estudo controlado comparou a área sob a curva do cortisol plasmático de 24 horas em 26 pacientes adultos asmáticos em 7 dias de tratamento. Comparado ao placebo, o tratamento com ciclesonida 320, 640 e 1280 mcg/dia não reduziu, de forma estatisticamente significativa, as médias de cortisol plasmático de 24 horas (AUC<sub>(0-24)</sub> 24 horas) e tampouco foi observado efeito dose-dependente.

Em um estudo envolvendo 164 pacientes adultos asmáticos do sexo masculino e feminino, foi administrada ciclesonida em doses de 320 ou 640 mcg/dia, durante 12 semanas. Após estimulação com 1 e 250 mcg de cosintropina, não foram observadas mudanças significativas nos níveis do cortisol plasmático versus placebo.

Estudos duplo-cego controlados com placebo, de 12 semanas de duração, em adultos e crianças, demonstraram que o tratamento com ciclesonida resultou em melhora da função pulmonar; avaliada por VEF<sub>1</sub> e pico do fluxo expiratório, melhor controle dos sintomas da asma e diminuição da necessidade de beta-2 agonista inalatório.

#### Propriedades farmacocinéticas

A ciclesonida está presente no propelente HFA-134a e etanol como uma solução aerossol, demonstrando uma relação linear entre diferentes doses, força do jato e exposição sistêmica.

#### Absorção:

Estudos com a administração oral e intravenosa da ciclesonida, marcada radioativamente, demonstraram uma absorção oral incompleta (24.5%). A biodisponibilidade oral tanto da ciclesonida quanto do metabólito ativo é irrelevante (<0.5% para ciclesonida, <1% para o metabólito).

Com base em um estudo com gama-cintilografia, a deposição pulmonar em sujeitos saudáveis é de 52%. De acordo com este resultado, a biodisponibilidade sistêmica do metabólito ativo é maior que 50% usando a ciclesonida com o inalador dosimetrado. Como a biodisponibilidade oral para o metabólito ativo é menor que 1%, a parte ingerida da ciclesonida inalada não contribui para a absorção sistêmica.

#### Distribuição:

Após administração intravenosa em indivíduos saudáveis, a fase inicial de distribuição para ciclesonida foi rápida e consistente com sua alta lipofilia. O volume médio de distribuição é de 2.9 l/kg. O clearance sérico total da ciclesonida é alto (média de 2.0 l/h/kg), indicando uma alta metabolização hepática. A porcentagem de ligação de ciclesonida às proteínas plasmáticas é de 99% e, do metabólito ativo, de 98-99%, indicando uma ligação quase completa da ciclesonida circulante/metabólito ativo às proteínas plasmáticas. Somente a fração livre de uma droga na circulação sistêmica está disponível para um efeito farmacodinâmico adicional, o que explica o baixo potencial da ciclesonida para supressão do eixo hipotálamo-hipofíse-adrenal.

Estudos de distribuição quantitativa tecidual em ratos demonstraram uma notável afinidade de ciclesonida marcada radioativamente ao pulmão. Maior parte dessa radioatividade pode ser atribuída ao metabólito biologicamente ativo e ao seu éster lipofílico de ácido graxo conjugado.

#### Metabolismo:

A ciclesonida é primariamente hidrolisada em seu metabólito biologicamente ativo pelas enzimas esterases nos pulmões. A investigação da enzimologia do metabolismo adicional pelos microsomas do fígado humano demonstrou que este composto é metabolizado principalmente em metabólitos inativos hidroxilados pela catálise no CYP3A4. Além disso, foi detectado o éster lipofílico de ácido graxo conjugado reversível do metabólito ativo no pulmão.

#### Excreção:

Ciclesonida é predominantemente excretada nas fezes (67%), após administração oral e intravenosa, indicando que a excreção biliar é a maior via de eliminação.

#### Características farmacocinéticas em pacientes:

##### • Pacientes asmáticos:

A ciclesonida não demonstrou alterações farmacocinéticas em pacientes com asma leve, quando comparada a indivíduos saudáveis.

##### • Insuficiência renal ou hepática e idosos:

De acordo com as características farmacocinéticas do produto, a idade não tem impacto sobre a exposição sistêmica do metabólito ativo. A redução da função hepática pode afetar a eliminação de corticosteróides. Em um estudo incluindo pacientes com insuficiência hepática sofrendo de cirrose hepática, foi observada uma maior exposição sistêmica ao metabólito ativo.

Em virtude da ausência de eliminação renal do metabólito ativo, não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal.

##### • Crianças:

Em dois estudos de segurança e eficácia conduzidos em pacientes asmáticos de 4 a 11 anos de idade, foram obtidas 53 amostras de soro para análises farmacocinéticas. Os parâmetros farmacocinéticos do metabólito ativo (M1; des-ciclesonida) foram similares entre crianças e adultos.

#### Dados pré-clínicos de segurança

O propelente HFA-134a (Norflurano) demonstrou não ter efeito tóxico sob elevadas concentrações de vapor. As concentrações testadas em uma ampla variedade de espécies animais expostos por um período de 2 anos, foram bastante superiores àquelas experimentadas pelos pacientes.

Em estudos de toxicidade reprodutiva em animais, os glicocorticosteróides têm demonstrado induzir à malformações (fenda palatina, malformações ósseas). Entretanto, estes resultados em animais não parecem ser relevantes para as doses recomendadas para seres humanos.

Os dados pré-clínicos com ciclesonida não revelam risco especial para seres humanos, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose reprodutiva, genotoxicidade ou potencial carcinogênico.

#### Resultados de eficácia

A eficácia de Alvesco<sup>®</sup> foi avaliada em mais de 7700 pacientes em todas as faixas etárias (crianças acima de 4 anos de idade, adolescentes, adultos e idosos). A maioria dos estudos realizados foram duplo-cego, alguns controlados com placebo outros controlados com dipropionato de beclometasona, budesonida ou propionato de fluticasona como drogas ativas. Foram incluídos pacientes com asma leve, moderada ou grave. Alvesco<sup>®</sup> demonstrou ser bem tolerado e efetivo no tratamento da asma em seus vários graus de gravidade. A eficácia e segurança foram mantidos ao longo de 12 meses de tratamento. (Langdon CG, Adler M, Mehra S, et al. Ciclesonide is effective in the treatment of asthma: a 12-week, placebo-controlled study, presented at the 4<sup>th</sup> Triennial World Asthma Meeting 2004, February 16-19, 2004; Bangkok, Thailand. Chapman KR, Patel P, Boulet LP, et al. Efficacy and long-term safety of ciclesonide in asthmatic patients as demonstrated in a 52 week long study. *Eur Respir J*. 2002;20(S38):Abstract 2328.

Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlösser N, Aumann J, Kafé H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J*. 2001; 17:1083-1088. Hansel TT, Engelstätter R, Benetz O, et al. Once daily ciclesonide (80 µg or 320 µg) is equally effective as budesonide 200 µg given twice daily: a 12-week study in asthma patients. *Eur Respir J*. 2003;22(S45):Abstract P2639.

Ukena D, Biberger C, von Behren V, et al. Ciclesonide significantly improves pulmonary function when compared with budesonide: a randomized 12-week study. *Eur Respir J*. 2003;22(S45):Abstract P2640. Boulet LP, Engelstätter R, Magyar P, Timar M, Knight A, Fabbri L. Ciclesonide is at least as effective as budesonide in the treatment of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:Abstract A1508).

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, 329 pacientes asmáticos receberam ou ciclesonida 160 mcg (n=107) ou ciclesonida 640 mcg (n=112) ou placebo (n=110), por um período de 12 semanas. Ambas as doses de droga ativa foram significativamente superiores ao placebo em relação aos parâmetros de eficácia (variação de VEF<sub>1</sub> e abandono por falta de eficácia). Apenas 30% e 31% dos pacientes do grupo ciclesonida 160 mcg e 640 mcg, respectivamente, apresentaram falta de eficácia, enquanto 63% dos pacientes do grupo placebo apresentaram falta de eficácia. Não houve diferença entre os grupos quanto à frequência de eventos adversos. (Chapman KR, Patel P, Boulet LP, et al. Efficacy and long-term

safety of ciclesonide in asthmatic patients as demonstrated in a 52 week long study. *Eur Respir J.* 2002;20(538):Abstract 2328.

A eficácia de ciclesonida administrada pela manhã, em comparação com a administração vespertina, foi avaliada em 209 pacientes asmáticos que receberam 160 mcg de ciclesonida ou pela manhã ou à noite, por 8 semanas. A ciclesonida melhorou significativamente o controle da asma. A administração matutina ou vespertina foi igualmente eficaz pelas diferentes variáveis espirométricas, PFE vespertino (pico do fluxo expiratório), sintomas, uso de medicação de resgate e número de exacerbações. Com relação ao PFE matutino, a melhora após administração vespertina foi mais importante e a equivalência da administração matutina e vespertina não pôde ser demonstrada. Não foi encontrada influência relevante na excreção do cortisol. O estudo indica que a ciclesonida pode ser administrada tanto pela manhã quanto à noite, atendendo a preferência dos pacientes e as necessidades médicas individuais, embora a administração vespertina possa levar a uma melhora pronunciada do PFE matutino. (Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlösser N, Aumann J, Kafé H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J.* 2001; 17:1083-1088).

A eficácia terapêutica da administração de ciclesonida uma vez ao dia foi comprovada em estudo randomizado, paralelo, duplo-cego para ciclesonida e aberto para budesonida, onde ciclesonida 80 mcg (n=182) ou 320 mcg (n=195), foi administrada uma vez ao dia e budesonida (200 mcg; n=177) administrada duas vezes ao dia. Ambas as doses de ciclesonida melhoraram a função pulmonar e o controle da asma (sintomas e uso de medicação de resgate). O tratamento com budesonida foi associado com a supressão do cortisol urinário, o mesmo não foi observado com ciclesonida. (Hansel TT, Engelstätter R, Benezet O, et al. Once daily ciclesonide (80 µg or 320 µg) is equally effective as budesonide 200 µg given twice daily: a 12-week study in asthma patients. *Eur Respir J.* 2003;22(545):Abstract P2639).

A eficácia e a segurança, assim como o início de ação de ciclesonida e budesonida no tratamento de pacientes asmáticos, foram comparados em estudo randomizado, duplo-cego, de dupla simulação, durante um período de 12 semanas. Cento e noventa e nove pacientes receberam 320 mcg de ciclesonida uma vez ao dia, enquanto 201 pacientes receberam 400 mcg de budesonida (Turbuhaler®). O uso da ciclesonida resultou em um aumento significativo do PFE matutino já no terceiro dia (p<0.0042), mas não antes de duas semanas com a budesonida (p<0.0001). A ciclesonida melhorou o PFE matutino de forma significativa, aproximadamente duas semanas antes que a budesonida, sugerindo um início de ação mais rápido. (Ukena D, Biberger C, von Behren V, et al. Ciclesonide significantly improves pulmonary function when compared with budesonide: a randomized 12-week study. *Eur Respir J.* 2003;22(545):Abstract P2640).

No tratamento de pacientes asmáticos, ciclesonida 320 mcg, uma vez ao dia, é superior à budesonida 400 mcg uma vez ao dia, no que diz respeito à melhora da CVF (capacidade vital forçada), percentual de dias livres de sintomas, e PFE matutino em fumantes; foram observadas diferenças numéricas a favor da ciclesonida para outros parâmetros incluindo VEF<sub>1</sub> e uso da medicação de resgate. A maior melhora da CVF e do PFE matutino em fumantes resultante da terapia com ciclesonida sugere que a atividade terapêutica nas pequenas vias aéreas pode ser maior com ciclesonida do que com budesonida. (Boulet LP, Engelstätter R, Magyar P, Timar M, Knight A, Fabbri L. Ciclesonide is at least as effective as budesonide in the treatment of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:Abstract A1508).

Em pacientes adolescentes e adultos com asma, a administração uma vez ao dia, ao anoitecer, de 160 mcg de ciclesonida provou-se tão efetiva quanto propionato de fluticasona 88 mcg duas vezes ao dia na melhora da função pulmonar, reduzindo os sintomas da asma e reduzindo também a necessidade de medicação de resgate. Em pacientes asmáticos adultos e adolescentes, a administração de ciclesonida 160 mcg uma vez ao dia, à noite, é tão eficaz quanto propionato de fluticasona 88 mcg duas vezes ao dia na melhora da função pulmonar, na redução dos sintomas da asma e na redução da necessidade da medicação de resgate. A conveniência da administração da ciclesonida, em dose única diária, pode ser um fator para melhorar a aderência de longo prazo. (Buhl R et al. Once daily ciclesonide and twice daily fluticasone propionate are equally effective in the treatment of patients with asthma. European Respiratory Congress ERS 2004, Glasgow, Scotland. Poster:P2177).

#### Indicações

Alvesco® está indicado na prevenção e controle da asma brônquica leve, moderada ou grave em adultos e crianças a partir de 4 anos de idade.

#### Contra-indicações

Alvesco® não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula.

#### Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

##### Instruções de uso/manuseio

Alvesco® deve ser utilizado no mesmo horário todos os dias, pois isto ajudará o paciente a lembrar de usar o medicamento.

Se o inalador for novo ou não tiver sido usado durante uma semana ou mais, deve-se orientar a eliminar 3 jatos no ar, antes de usá-lo.

#### NÃO É NECESSÁRIO AGITAR O FRASCO DE ALVESCO®, POIS É UMA SOLUÇÃO AEROSSOL.

Antes de utilizar Alvesco®, orientar o paciente para seguir as instruções de uso ilustradas pelas figuras a seguir: **É importante que o paciente não pule os passos 3 a 7**

1. Remover a tampa do adaptador bucal e verificar dentro e fora dele, certificando-se que está limpo e que não contém objetos estranhos. Durante a inalação, o paciente deve estar, de preferência, sentado ou em pé.

2. Segurar o inalador na vertical com o dedo indicador no topo do frasco e o polegar na base, abaixo do adaptador bucal.

3. Soltar o ar dos pulmões normalmente.

4. Colocar o adaptador bucal na boca e fechar os lábios firmemente ao redor dele (a boca do paciente deve envolver completamente o adaptador bucal).

5. Apertar o topo do inalador para baixo, para liberar uma dose, e inspirar devagar e profundamente, ao mesmo tempo.

6. Prender a respiração, tirar o inalador da boca e o dedo do topo do inalador. Continuar prendendo a respiração durante aproximadamente 10 segundos ou o quanto suportar. Este tempo é necessário para que a medicação atinja os pulmões. O paciente não deve soltar o ar no inalador.

7. Soltar o ar devagar.

8. Se orientado ao paciente usar uma segunda dose, ele deverá aguardar aproximadamente meio minuto para repetir os passos 3 a 7.

9. Após o uso, colocar sempre a tampa do bucal para proteger o inalador da poeira ou outros contaminantes. Recolocar a tampa firmemente e pressionar para fechamento.

O paciente deve ser orientado a praticar em frente ao espelho nas primeiras vezes, até sentir confiança de que esteja manuseando o inalador corretamente. O paciente deve se certificar de que o medicamento não esteja escapando pelo topo do inalador ou pelos cantos da boca.

Se o paciente achar difícil usar o inalador com apenas uma das mãos, orientá-lo a tentar usar com as duas. O paciente deverá colocar seus dois dedos indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do adaptador bucal. Oriente o paciente a comentar se está tendo dificuldades.

Quando o frasco estiver completamente vazio, o paciente não sentirá nem ouvirá nenhum propulsores sendo expelido.

SE LOGO APÓS USAR O INALADOR, O PACIENTE SENTIR A RESPIRAÇÃO OFEGANTE OU O TÓRAX CONTRAÍDO, RECOMENDAR A RETIRADA DO MEDICAMENTO E O USO DE MEDICAÇÃO DE ALÍVIO, POR SE TRATAR DE POSSÍVEL BRONCOESPASMO PARADOXAL.

Orientar o paciente a NÃO inalar o dobro da dose recomendada para compensar a inalação esquecida anteriormente.

Devido ao grande depósito de corticosteróide ativo nos pulmões e baixo depósito no orofaringe, o uso de um espaçador com Alvesco® não é rotineiramente recomendado. Entretanto, alguns pacientes podem se beneficiar com o uso consistente de espaçador em conjunto com seu inalador dosimetrado, particularmente aqueles com precária técnica inalatória. Se um espaçador for considerado necessário, o AeroChamber Plus é um dispositivo compatível para o uso com Alvesco®. O paciente deve ser instruído para inalar após cada pressurização da droga no espaçador. Deve-se reduzir ao mínimo o intervalo entre o disparo da medicação e a inalação.

Cargas eletrostáticas nas paredes no espaçador podem causar variabilidade na liberação do medicamento. Os pacientes devem ser instruídos para lavar o espaçador com água morna e detergente e deixar secar sem enxaguar ou secar com uma toalha. Isto deve ser feito antes do uso inicial do espaçador e a seguir, pelo menos mensalmente. Alterações na fabricação do espaçador podem alterar a quantidade de medicamento liberado para os pulmões. A significância clínica destas alterações são incertas. Desta forma, o paciente deve ser monitorado quando da perda do controle da asma, particularmente se em uso de espaçadores.

#### Instruções de limpeza do adaptador bucal

O adaptador bucal do inalador deve ser limpo semanalmente com um lenço ou pano seco. **O inalador não deve ser lavado nem colocado na água.**

#### Posologia e forma de administração

Alvesco® está indicado apenas para inalação oral.

Dose recomendada para crianças de 4 a 11 anos de idade: 80 a 160 mcg por dia.

Dose recomendada para adultos e adolescente acima de 12 anos de idade: 80 a 640 mcg por dia.

O paciente deve receber uma dose inicial de Alvesco® apropriada para a gravidade da doença. As doses iniciais tanto para pacientes recém diagnosticados como para aqueles não previamente tratados com corticosteróides inalatórios são listadas abaixo (esta dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade da asma, seguindo a recomendação médica):

#### Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade-

A dose média de Alvesco® recomendada para a maioria dos pacientes com asma leve ou moderada é de 160 mcg uma vez ao dia.

Asma leve: 160 mcg uma vez ao dia

Asma moderada: 160 a 320 mcg uma vez ao dia

Asma grave: 320 mcg uma vez ao dia a 640 mcg uma vez ao dia ou 320 mcg duas vezes ao dia

Para facilitar o cálculo da dose a ser administrada, a tabela abaixo pode ser seguida:

USO EM ADULTOS	Asma Leve 160 mcg	Asma Moderada 160 – 320 mcg	Asma Grave 320 – 640 mcg
Alvesco® 80	2 doses uma vez ao dia	2 a 4 doses uma vez ao dia	Para a conveniência do paciente, recomenda-se prescrever Alvesco® 160
Alvesco® 160	1 dose uma vez ao dia	1 a 2 doses uma vez ao dia	2 doses uma vez ao dia a 4 doses uma vez ao dia ou divididas em duas vezes ao dia

#### Crianças de 4 a 11 anos-

Asma leve a grave: 80 - 160 mcg uma vez ao dia

Para facilitar o cálculo da dose a ser administrada, a tabela abaixo pode ser seguida:

USO EM CRIANÇAS	Asma Leve a Grave 80 – 160 mcg
Alvesco® 80	1 a 2 doses uma vez ao dia
Alvesco® 160	1 dose uma vez ao dia

A dose de 80 mcg, uma vez ao dia, como dose de manutenção é eficaz para o tratamento de crianças e alguns adultos e adolescentes.

A melhora dos sintomas tem início em 24 horas de tratamento com Alvesco®. Uma vez

alcançado o controle, a dose de Alvesco® deve ser individualizada e reduzida gradativamente até a dose mínima necessária para manter o bom controle da asma. Ciclesonida deve ser utilizado regularmente, mesmo por pacientes assintomáticos.

**Transferindo pacientes de outros corticosteróides inalatórios para Alvesco®**  
Pacientes previamente mantidos com outros corticosteróides inalatórios podem requerer doses mais elevadas, dependendo de sua atual dose de manutenção. Alvesco® pode ser administrado em 1 ou 2 doses (inalações) uma vez ao dia, pela manhã ou à noite. A dose deve ser ajustada à menor dose com a qual o controle da asma é mantido.

**Transferindo pacientes da terapia crônica com corticosteróides orais para Alvesco®**  
Em pacientes com asma grave persistente, dependentes da terapia com prednisona oral, a dose de Alvesco® recomendada é de 320 a 640 microgramas duas vezes ao dia. Quando estiver transferindo um paciente de esteróide oral para Alvesco®, o paciente deve estar relativamente estável. Uma dose elevada de Alvesco® (por exemplo, 640 microgramas duas vezes ao dia) deve ser administrada em combinação com esteróide oral durante aproximadamente 10 dias. Então, o esteróide oral deve ser gradativamente reduzido (conforme descrito no item Advertências).

A administração de Alvesco® não deve ser interrompida abruptamente (veja também item Advertências).

#### Grupos específicos de pacientes

Não há necessidade de se ajustar a dose em pacientes idosos ou com insuficiência renal ou hepática.

Até o momento, não há dados suficientes disponíveis sobre o tratamento de crianças abaixo de 4 anos com Alvesco®.

#### Advertências

Como todos os corticosteróides inalatórios, Alvesco® deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas, bacterianas ou virais, e somente se estes pacientes estiverem adequadamente tratados.

Como todos os corticosteróides inalatórios, Alvesco® não é indicado no tratamento do estado asmático ou outros episódios agudos de asma onde sejam necessárias medidas intensivas.

Como todos os corticosteróides inalatórios, Alvesco® não é recomendado para aliviar os sintomas da asma, para os quais é necessário um broncodilatador inalatório de curta ação. Os pacientes devem ser alertados a possuírem tal medicação de resgate disponível.

Pacientes com asma grave correm o risco de crises agudas e devem fazer um controle da asma regularmente, inclusive testes da função pulmonar. O uso crescente de broncodilatadores de curta ação para aliviar os sintomas da asma indica deterioração do controle da asma. Se os pacientes perceberem que o tratamento com broncodilatador de alívio rápido tornou-se menos eficiente, ou se precisarem de mais inalações que o normal, o médico deverá ser consultado.

Nesta situação, os pacientes devem ser reavaliados e deve-se considerar a necessidade de aumento da terapia antiinflamatória (ex.: doses maiores de Alvesco® ou um período de corticosteróides orais). Exacerbações de asma grave devem ser tratadas da forma usual.

Podem ocorrer efeitos sistêmicos com o uso de corticosteróides inalatórios, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Tais efeitos são muito menos prováveis de ocorrer do que com o uso de corticosteróides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, retardar o ritmo de crescimento de crianças e adolescentes, redução da densidade óssea, catarata e glaucoma. Portanto, é importante que a dose de corticosteróide inalatório seja reduzida gradativamente até a menor dose em que o controle da asma seja mantido.

Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave. Espera-se um aumento da exposição em pacientes com insuficiência hepática grave e, portanto, esses pacientes devem ser monitorados para potenciais efeitos sistêmicos.

Os benefícios da terapia com ciclesonida inalatória devem minimizar a necessidade de esteróides orais. Entretanto, pacientes transferidos da terapia com esteróides orais para ciclesonida inalatória podem permanecer sob risco de insuficiência de reserva adrenal durante um tempo considerável. A possibilidade de efeitos adversos poderá persistir durante algum tempo. Estes pacientes poderão precisar de acompanhamento especializado para determinar a extensão da insuficiência adrenal antes dos procedimentos eletivos. A possibilidade de uma resposta adrenal residual insuficiente deverá ser sempre considerada em situações emergenciais (médicas ou cirúrgicas) ou eletivas, passíveis de produzir estresse devendo ser considerado o tratamento apropriado com corticosteróide.

A ausência de resposta ou exacerbações graves da asma devem ser tratadas com aumento da dose de ciclesonida inalatória e, se necessário, com administração de um esteróide sistêmico e/ou um antibiótico se houver infecção.

#### Transferência de pacientes em tratamento com corticosteróides orais

A transferência de pacientes dependentes de esteróides orais para ciclesonida, e sua subsequente administração, necessita de cuidados especiais uma vez que a recuperação da função adrenocortical prejudicada, causada pela terapia prolongada com esteróide sistêmico, pode levar um tempo considerável.

Pacientes tratados com esteróides sistêmicos por longos períodos de tempo, ou com uma dose elevada, podem apresentar supressão adrenocortical. Nestes pacientes, a função adrenocortical deve ser monitorada regularmente e a dose de esteróide sistêmico cuidadosamente reduzida.

Após aproximadamente uma semana, deve-se iniciar a retirada gradual do esteróide sistêmico, reduzindo a dose para 1 mg de prednisona por semana, ou equivalente. Para manutenção de doses de prednisona em excesso de 10 mg ao dia, pode ser apropriado usar cuidadosamente menores reduções na dose em intervalos semanais.

Alguns pacientes se sentem indispósitos de uma forma não específica durante a fase de retirada apesar da manutenção ou mesmo melhora da função respiratória. Os pacientes devem ser encorajados a persistir com a ciclesonida inalatória e a continuar a retirada do esteróide sistêmico, a menos que existam sinais objetivos de insuficiência adrenal.

Pacientes transferidos de esteróides orais, cuja função adrenocortical ainda está prejudicada, devem portar um cartão de advertência indicando que eles precisam de esteróide sistêmico suplementar durante períodos de estresse, como por exemplo, piora das crises de asma, infecções pulmonares, intercorrências maiores, cirurgia, trauma, etc.

A substituição do tratamento com esteróide sistêmico pela terapia inalatória às vezes desmascara alergias tais como rinites alérgicas ou eczema previamente controladas pela droga sistêmica.

Broncoespasmo paradoxal, com um imediato aumento de coriza ou outros sintomas de broncoconstrição, após o uso da medicação deve ser tratado com um broncodilatador inalatório de curta ação, que geralmente resulta em alívio rápido dos sintomas. O paciente deve ser avaliado e a terapia com Alvesco® somente deve ser continuada caso, após cuidadosa consideração, o benefício esperado for maior que o risco provável. A correlação entre a gravidade da asma e a susceptibilidade geral para reações brônquicas agudas devem ser levadas em consideração (ver item Reações Adversas).

O paciente deve ser alertado contra a descontinuação abrupta da terapia com Alvesco®.

A técnica de inalação dos pacientes deve ser verificada regularmente para certificar-se de que o uso do inalador esteja sincronizado com a inalação, assegurando o envio correto da medicação aos pulmões.

Tratamento concomitante com cetoconazol ou outro potente inibidor de CYP3A4 deve ser evitado a não ser que os benefícios sejam vantajosos sobre o risco de aumento de efeitos colaterais sistêmicos causados por corticosteróides.

A ciclesonida inalada não influi na capacidade de dirigir e operar máquinas.

#### Uso durante a gravidez

Até o momento não existem estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Assim como outros corticosteróides inalatórios, ciclesonida não deve ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe justifique o risco em potencial para a mãe ou o feto. Deve ser usada a menor dose de ciclesonida necessária para manter o adequado controle da asma.

Bebês nascidos de mães que receberam corticosteróides durante a gravidez necessitam ser observados cuidadosamente com relação ao hipoadrenalismo.

#### Uso durante a lactação

A excreção de ciclesonida inalatória no leite materno ainda é desconhecida. A administração de ciclesonida para mulheres que estão amamentando deve ser considerada somente se o benefício esperado para a mãe for maior que qualquer risco possível para o bebê.

A categoria de risco da ciclesonida para mulheres grávidas ainda não foi determinada pelo FDA. Entretanto, a ciclesonida está classificada pela Autoridade Sanitária Australiana como pertencendo à categoria B3 (drogas que foram usadas por um número limitado de mulheres grávidas e em idade de engravidar, sem ser observado um aumento na frequência de malformação ou outro efeito prejudicial direto ou indireto para o feto).

#### Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

##### Pacientes idosos

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes idosos. O médico deve estar ciente de que a exposição sistêmica para MI (metabólito ativo) é também aumentada em pacientes idosos (ver item Propriedades Farmacocinéticas), e, portanto, existe a possibilidade de um aumento dos riscos de reações adversas sistêmicas nestes pacientes.

##### Crianças

Até o momento, não há dados suficientes disponíveis sobre o tratamento de crianças abaixo de 4 anos com Alvesco®.

##### Pacientes com insuficiência hepática ou renal

A exposição sistêmica do metabólito ativo (MI) é aumentada em pacientes com deficiência hepática (ver item Propriedades Farmacocinéticas). Entretanto, não é necessária nenhuma redução de dose, mas o médico deve estar ciente da possibilidade de um aumento do risco de reações adversas sistêmicas.

Devido a ausência de excreção renal do metabólito ativo, não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal.

##### Interações medicamentosas

Dados in vitro indicam que CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do metabólito ativo de ciclesonida MI em humanos.

Em estudos de interação medicamentosa em estado de equilíbrio estacionário (steady state) com ciclesonida e cetoconazol (que é um potente inibidor de CYP3A4) a exposição ao ativo metabólico MI aumentou aproximadamente 3,5 vezes, ao passo que a exposição à ciclesonida não foi afetada. Portanto, a administração concomitante com potentes inibidores de CYP3A4 (p. ex.: cetoconazol, itraconazol, ritonavir ou neflavir) deve ser evitada, a não ser que os benefícios sejam vantajosos sobre o risco de aumento de efeitos colaterais sistêmicos causados por corticosteróides.

O risco de reações adversas graves aos corticosteróides (ex.: síndrome de Cushing) não pode ser excluído.

##### Reações adversas

Aproximadamente 4% dos pacientes tiveram reações adversas em testes clínicos com Alvesco® ministrado em doses de 80 a 1280 mcg ao dia. Na maioria dos casos, tais reações foram leves e não exigiram a descontinuação do tratamento com Alvesco®.

Sistema orgânico	Frequência	Incomum (>1/1,000, <1/100)
Distúrbios gastrointestinais		Gosto ruim
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Reações locais tais como queimação, inflamação e irritação; Secura na boca
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Rouquidão Tosse após inalação Broncoespasmo paradoxal
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Prurido e eczema
Distúrbios do sistema imunológico		Reações imediatas ou tardias de hipersensibilidade tais como angioedema com inchaço dos lábios, língua e faringe.

O broncoespasmo paradoxal pode ocorrer imediatamente após a administração, e é uma reação aguda não-específica a todos os medicamentos inalatórios que pode estar relacionado à droga, ao expirante ou ao resfriamento da evaporação, no caso de inaladores dosimetrados. Em casos graves, a retirada de Alvesco® deve ser considerada. Podem ocorrer efeitos sistêmicos de corticosteróides inalatórios, particularmente em doses acima das recomendadas, por longos períodos (veja também item Advertências).

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

#### Superdose

Não é necessário tratamento específico caso sejam inaladas doses muito maiores que as recomendadas.

#### Toxicidade aguda

A inalação de uma dose única de 2880 microgramas de ciclesonida por voluntários saudáveis foi bem tolerada.

O potencial de efeitos tóxicos agudos após dose excessiva de ciclesonida inalatória é baixo. Não é necessário o tratamento específico após uma dose excessiva aguda.

#### Toxicidade crônica

Não foram observados sinais clínicos de supressão adrenal após a administração prolongada de 1280 mcg de ciclesonida. Entretanto, não se pode excluir algum grau de supressão adrenal caso uma dose maior que a recomendada seja administrada continuamente, por período prolongado. Pode ser necessário monitorar a função adrenal.

#### Cuidados de conservação e armazenamento

O frasco possui um líquido pressurizado. Não o exponha a temperaturas superiores a 50°C e proteja da luz solar direta.

O frasco não deve ser perfurado, quebrado ou queimado, mesmo se aparentemente vazio.

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.0639.0230

Farmacêutico Responsável: Wagner Moi CRF-SP nº 14.828

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Fabricado por:

**3M Health Care Limited**  
Leicestershire - Reino Unido

Importado e distribuído por:

**Nycomed Pharma Ltda.**

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5

Jaguariúna/ SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

BRAS.F.1/0908/3.5630.21

620381596

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

**SAC: 0800-7710345**

www.nycomed.com.br

AVSO\_0806\_0708

Cód. Laetus: 137

Cód.: 1031980

180x510 mm