

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene 1 mg de budesónida (0,50 mg/ml).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación por nebulizador.

Suspensión estéril blanca o blanquecina en ampollas de plástico.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides para el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias en pacientes con asma bronquial.

Tratamiento de pseudo crup muy grave (laringitis subglótica) en el que está indicada la hospitalización.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Asma**

La dosis de budesónida ha de ser individualizada, y deberá ajustarse a la dosis de mantenimiento eficaz más baja una vez controlado el asma.

La administración puede realizarse una o dos veces al día. Para dosis diarias de 0,25 - 1 mg al día, puede utilizarse la administración una vez al día.

##### *Dosis inicial recomendada:*

Al inicio del tratamiento con glucocorticoides, durante periodos de asma grave o cuando se reduce o interrumpe el tratamiento con glucocorticoides orales, la dosis debe ser:

Adultos y ancianos: dosis diaria total de 1 - 2 mg. En casos muy graves, se puede incrementar la dosis hasta 4 mg.

Niños a partir de 6 meses: dosis diaria total de 0,25 - 1 mg. En casos muy graves o en pacientes dependientes de glucocorticoides orales, se podría considerar una dosis inicial más elevada, por ejemplo 2 mg como dosis diaria total.

##### *Dosis de mantenimiento:*

En todos los pacientes, una vez controlado el asma, es aconsejable ajustar la dosis de mantenimiento a la mínima eficaz.

Rango de dosis de mantenimiento:

Adultos y ancianos: dosis diaria total de 0,50 - 4 mg. En casos muy graves, esta dosis puede incrementarse.

Niños a partir de 6 meses: dosis diaria total de 0,25 - 2mg.

#### *Dosis una vez al día:*

La administración una vez al día puede considerarse en adultos y en pacientes pediátricos, que requieran una dosis de mantenimiento de 0,25 a 1 mg de budesónida al día. La administración una vez al día puede instaurarse tanto en pacientes no tratados previamente con corticoides como en pacientes bien controlados con glucocorticoides inhalados. La dosis puede administrarse por la mañana o por la noche. Si se produce un empeoramiento del asma, deberá incrementarse la dosis y dividirse en distintas tomas a lo largo del día tal y como sea necesario.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la budesónida a dosis superiores a las recomendadas.

#### *Inicio del efecto:*

La mejoría en el control del asma tras la administración inhalada de budesónida puede producirse en el plazo de 3 días tras el inicio del tratamiento, aunque puede que no se alcance el beneficio máximo hasta que transcurran de 2 a 4 semanas desde el inicio del tratamiento.

#### *Pacientes bajo tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides orales*

PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador permite una sustitución o reducción significativa en la dosis de glucocorticoides orales manteniendo el control del asma.

Al pasar de un tratamiento con esteroides orales a un tratamiento con PULMICORT, el paciente debe estar en una fase relativamente estable. Inicialmente, se empleará una dosis alta de PULMICORT conjuntamente con la dosis previamente utilizada del glucocorticoide oral. Después de unos 10 días, la dosis oral se reducirá gradualmente (por ejemplo 2,5 miligramos de prednisona o su equivalente cada mes) hasta la cantidad mínima necesaria. En muchos casos, puede retirarse por completo el glucocorticoide oral y dejar al paciente únicamente bajo tratamiento con PULMICORT. Para mayor información sobre la retirada de los corticoides, véase la sección 4.4.

Durante el paso del tratamiento oral al inhalado, algunos pacientes pueden experimentar síntomas debidos a la retirada del glucocorticoide sistémico, por ej. dolor muscular y/o en las articulaciones, laxitud y depresión, aunque se mantenga o incluso mejore la función pulmonar. Estos pacientes deben ser alentados a continuar el tratamiento con PULMICORT 0,50 mg/ml pero deberán monitorizarse por si se observan signos objetivos de insuficiencia suprarrenal. En el caso de que se observara insuficiencia suprarrenal, deberán incrementarse temporalmente las dosis de corticoides sistémicos, iniciando de nuevo la reducción de los mismos de forma más lenta. Durante las fases de estrés o ataques graves de asma, estos pacientes pueden requerir un tratamiento adicional con corticoides sistémicos.

### **Seudo crup**

En lactantes y niños con seudo crup, la dosis comúnmente utilizada es de 2 mg de budesónida nebulizada. Se administra en dosis única, o en dos dosis de 1 mg separadas por un intervalo de 30 minutos. La dosificación se puede repetir cada 12 horas durante un máximo de 36 horas o hasta obtener mejoría clínica.

### **División de la dosis y compatibilidad**

PULMICORT 0,50 mg/ml es compatible con suero fisiológico (solución salina al 0,9%) y con soluciones para nebulización de terbutalina, salbutamol, fenoterol, acetilcisteína, cromoglicato sódico o ipratropio. La mezcla deberá utilizarse en un plazo de 30 minutos.

La ampolla puede dividirse, con el fin de permitir un mejor ajuste de la dosis. La ampolla está marcada con una línea que indica el volumen de 1 ml cuando se sostiene la ampolla boca abajo. Si solamente se necesita 1 ml, vaciar el contenido hasta que la superficie del líquido restante alcance la línea indicadora de 1 ml. Guardar la ampolla abierta en el sobre, protegida de la luz. Las ampollas abiertas deben utilizarse en un

plazo de 12 horas desde su apertura. Si únicamente se utiliza 1 ml, se deberá tener en cuenta que el contenido restante deja de ser estéril.

### Tabla de dosificación

Dosis (mg)	Volumen de Pulmicort suspensión para inhalación por Nebulizador *	
	0,25 mg/ml	0,50 mg/ml
0,25	1 ml	---
0,50	2 ml	---
0,75	3 ml	---
1	4 ml	2 ml
1,50	---	3 ml
2	---	4 ml

\* Debe ser diluido en suero fisiológico (solución salina al 0,9%) hasta alcanzar un volumen de 2 ml.

### Forma de administración

#### Instrucciones de uso

PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador debe ser administrado mediante un equipo de nebulización jet provisto de boquilla o mascarilla facial adecuada. El nebulizador debe conectarse a un compresor de aire con un flujo de aire adecuado (5-8 l/min), y el volumen de llenado debe ser de 2 a 4 ml.

Nota: Es importante instruir al paciente para que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada nebulizador.
- No utilice nebulizadores ultrasónicos, por no ser adecuados para la administración de PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador.
- PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador puede diluirse en suero fisiológico (solución salina al 0,9%) y con soluciones para nebulización de terbutalina, salbutamol, fenoterol, acetilcisteína, cromoglicato sódico o ipratropio.
- Se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis prescrita para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea.
- Se lave la cara tras haber utilizado la máscara facial para prevenir irritaciones.
- Mantenga limpio el nebulizador de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la budesónida o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La budesónida no está indicada para el alivio rápido de los episodios agudos de asma donde se requiere la administración de un broncodilatador de acción rápida.

En el caso de que el broncodilatador de acción rápida no proporcione la eficacia deseada, o necesite una dosis inhalada mayor a la habitual, el paciente deberá solicitar atención médica. En este caso, se considerará la necesidad de aumentar la terapia antiinflamatoria, por ej. con dosis superiores de budesónida inhalada o un periodo de tratamiento con glucocorticoides orales.

Deberá tenerse especial precaución cuando los pacientes pasen de una terapia de glucocorticoides orales a glucocorticoides inhalados, ya que durante un periodo de tiempo considerable pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal. También pueden estar en esta situación de riesgo los pacientes que hayan requerido un tratamiento de emergencia con corticoides por vía parenteral a dosis elevadas, o los que hayan estado en tratamiento a largo plazo con corticoides inhalados a la dosis más alta recomendada. Estos pacientes pueden mostrar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés grave. Durante estas situaciones de estrés grave o intervenciones quirúrgicas programadas, deberá considerarse el tratamiento adicional con corticoides sistémicos.

Algunos pacientes pueden sentirse mal de forma no específica durante la fase de retirada, apareciendo por ej. mialgias y artralgias. Raramente puede sospecharse un efecto glucocorticoide insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, es necesario en ocasiones un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales.

El paso de un tratamiento con esteroides sistémicos a un tratamiento con terapia inhalada puede desenmascarar alergias, por ej. rinitis y eczema, que previamente habían sido controladas con el fármaco sistémico. Estas alergias deberán controlarse sintomáticamente con antihistamínicos y/o preparaciones cutáneas.

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de que ocurran estos efectos es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, características Cushingoides, inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Una función hepática reducida puede afectar a la eliminación de corticoides, causando una disminución de la tasa de eliminación y un aumento de la exposición sistémica. Debe ser consciente de los posibles efectos sistémicos secundarios. Este hecho puede tener relevancia clínica en pacientes con la función hepática seriamente comprometida.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A, por ejemplo itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Por tanto, se debe evitar la combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides. Esto es de relevancia clínica limitada en el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas), pero deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo (ver también sección 4.5).

Se prestará especial precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, y en pacientes con infección fúngica o vírica de las vías respiratorias.

Durante la terapia con corticosteroides inhalados puede desarrollarse candidiasis oral. Esta infección puede requerir tratamiento con terapia antifúngica adecuada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento (ver sección 4.2).

Como sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con budesónida inhalada y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuese necesario.

#### Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

No se conocen completamente los efectos locales y sistémicos a largo plazo de PULMICORT en humanos. Es importante que la dosis de corticosteroide inhalado sea ajustada a la menor dosis de mantenimiento con la que se mantenga un control eficaz del asma.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede producir un resultado positivo en los controles de dopaje

Pueden tener lugar (principalmente en niños) una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, incluyendo inquietud, trastornos del sueño, nerviosismo, depresión y agitación (ver sección 4.8).

#### Población pediátrica

Efectos sobre el crecimiento

Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular del crecimiento de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En el caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroides inhalados. Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse la posibilidad de derivar al paciente a un especialista en neumología pediátrica.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha observado interacción entre la budesónida y otros fármacos empleados para el tratamiento del asma.

El metabolismo de budesónida está mediado principalmente por CYP3A4. Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A, por ejemplo itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se debe evitar la combinación de Pulmicort con inhibidores potentes del CYP3A, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides. Se podría considerar una reducción de la dosis de budesónida. Si Pulmicort se administra con anti-fúngicos (como itraconazol o ketoconazol), el periodo entre ambos tratamientos debe ser lo más largo posible.

Existen datos limitados sobre esta interacción para dosis altas de budesónida inhalada, que indican que puede darse un incremento notable en los niveles plasmáticos (en promedio cuatro veces más) si se administra concomitantemente itraconazol, 200 mg una vez al día, con budesónida inhalada (dosis única de 1.000 µg).

En mujeres que además están en tratamiento con estrógenos y esteroides anticonceptivos, se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas y un aumento del efecto de los corticoides, sin embargo no se ha observado ningún efecto con budesónida y el tratamiento concomitante a dosis bajas de anticonceptivos orales combinados.

Debido a que la función suprarrenal puede estar inhibida, el test de estímulo con ACTH para el diagnóstico de insuficiencia hipofisaria puede mostrar resultados falsos (valores bajos).

A las dosis recomendadas, la cimetidina tiene un ligero efecto aunque clínicamente irrelevante sobre la farmacocinética de la budesónida oral.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

La mayoría de los resultados obtenidos de estudios epidemiológicos prospectivos y de la experiencia post-comercialización a nivel mundial, no han demostrado que el uso de la budesónida inhalada durante el embarazo aumente el riesgo de efectos adversos sobre la salud del feto o del recién nacido. Es importante que durante el embarazo tanto la madre como el feto mantengan un control adecuado del asma.

Al igual que con otros fármacos, la administración de budesónida durante el embarazo requiere la valoración de los beneficios para la madre frente a los riesgos para el feto. Se emplearán preferentemente glucocorticoides inhalados para el tratamiento del asma, debido a sus menores efectos sistémicos en comparación con dosis equipotentes de glucocorticoides orales.

##### Lactancia

La budesónida se excreta en la leche materna; sin embargo, no se esperan efectos en los niños lactantes con dosis terapéuticas de Pulmicort. Pulmicort suspensión para inhalación en nebulizador puede utilizarse durante la lactancia.

El tratamiento de mantenimiento con budesónida inhalada (200 ó 400 microgramos dos veces al día) en mujeres asmáticas en periodo de lactancia resulta en una exposición sistémica insignificante a la budesónida en niños lactantes.

En un estudio farmacocinético, la dosis diaria estimada para el lactante fue del 0,3% de la dosis diaria materna, en cualquiera de los dos niveles de dosificación, y la concentración plasmática promedio en los lactantes se estimó en 0,16% de las concentraciones observadas en el plasma materno, suponiendo una biodisponibilidad oral del lactante completa. Las concentraciones de budesónida en muestras de plasma infantil fueron inferiores al límite de cuantificación.

Basándose en datos obtenidos de la budesónida inhalada y el hecho de que la budesónida presenta propiedades farmacocinéticas lineales dentro del intervalo de dosis terapéuticas después de una administración nasal, inhalada, oral y rectal, a dosis terapéuticas de budesónida, la exposición para el lactante se prevé que sea baja.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de PULMICORT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las siguientes definiciones aplican a la incidencia de reacciones adversas:

Estas frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Los ensayos clínicos, publicaciones y la experiencia post-comercialización sugieren que se pueden producir las siguientes reacciones adversas:

**Tabla 1 Reacciones Adversas clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias**

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada* incluyendo erupción cutánea, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema y reacción anafiláctica
<b>Trastornos del sistema endocrino</b>	Raras	Signos y síntomas de efectos sistémicos de los corticosteroides, como inhibición de la función suprarrenal y retraso del crecimiento**
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuencia no conocida	Glaucoma
	Poco frecuentes	Cataratas* Visión borrosa (ver también sección 4.4).
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco frecuentes	Ansiedad Depresión
	Raras	Inquietud Nerviosismo Alteraciones del comportamiento (principalmente en niños)
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño Hiperactividad psicomotora Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Poco frecuentes	Temblor
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Tos Ronquera Irritación de garganta
	Raras	Broncoespasmo
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Raras	Hematomas cutáneos

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Poco frecuentes Calambres musculares

---

\* consultar “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, a continuación

\*\* consultar “Población pediátrica”, a continuación

Raramente, a través de mecanismos de acción desconocidos, los fármacos por vía inhalatoria pueden producir broncoespasmo.

En raras ocasiones, el tratamiento con glucocorticoides inhalados, puede producir signos o síntomas del efecto sistémico de los glucocorticoides, incluyendo hipofunción de la glándula suprarrenal y reducción de la velocidad de crecimiento, probablemente dependiente de la dosis, tiempo de la exposición, exposición concomitante y previa a esteroides y sensibilidad individual.

#### ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***

Como ejemplo de reacciones de hipersensibilidad, se han observado algunos casos de irritación de la piel de la cara cuando se ha empleado un nebulizador con máscara facial. Dicha irritación puede prevenirse con el lavado de la cara tras el uso de la máscara.

En estudios realizados controlados con placebo, también se han comunicado como poco frecuentes casos de cataratas.

Se han agrupado los datos de diferentes ensayos clínicos con 13.119 pacientes tratados con budesónida inhalada y 7.278 pacientes tratados con placebo. La frecuencia del efecto adverso ansiedad fue del 0,52% en el grupo tratado con budesónida inhalada y del 0,63% en el grupo controlado con placebo; y para el efecto adverso depresión la frecuencia fue del 0,67% en el grupo tratado con budesónida inhalada y del 1,15% en el grupo controlado con placebo.

#### **Población pediátrica**

Debido al riesgo de retraso del crecimiento en la población pediátrica, el crecimiento debería ser monitorizado como se describe en la sección 4.4.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

No se espera que la intoxicación aguda con budesónida, incluso con dosis muy elevadas, ocasione problemas de carácter clínico.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

La budesónida es un glucocorticoide con un elevado efecto antiinflamatorio local.



Grupo farmacoterapéutico: Otros antiasmáticos en inhalación, glucocorticoides.

Código ATC: R03B A02

### Mecanismo de acción

#### *Efecto antiinflamatorio local*

No se conoce completamente el mecanismo de acción exacto de los glucocorticoides en el tratamiento del asma. Probablemente sean importantes las acciones antiinflamatorias que implican a los linfocitos T, eosinófilos o mastocitos, tales como la inhibición de la liberación del mediador inflamatorio y la inhibición de las respuestas inmunes mediadas por la citoquina. La potencia intrínseca de la budesónida, medida como la afinidad por el receptor glucocorticoide, es aproximadamente 15 veces superior a la presentada por la prednisolona.

### Efectos farmacodinámicos

Un estudio clínico en pacientes asmáticos en el que se comparó la administración de la budesónida por vía oral y por inhalación a concentraciones plasmáticas similares, evidenció de forma estadísticamente significativa la eficacia de la budesónida inhalada frente a placebo, mientras que la budesónida administrada por vía oral no mostró diferencias significativas con el placebo. Así pues, el efecto terapéutico de dosis convencionales de budesónida inhalada puede explicarse ampliamente por su acción directa sobre el tracto respiratorio.

La budesónida ha mostrado efectos anti-anafilácticos y antiinflamatorios en estudios de provocación realizados tanto en animales como en pacientes, que se manifiestan como una disminución de la obstrucción bronquial producida por las reacciones alérgicas, tanto inmediatas como retardadas.

#### *Exacerbaciones del asma*

La budesónida inhalada, administrada una o dos veces al día, ha demostrado ser efectiva en la prevención de las exacerbaciones del asma tanto en niños como en adultos.

#### *Asma inducido por ejercicio*

La terapia con budesónida inhalada, administrada una o dos veces al día, se ha empleado de forma efectiva en la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio.

#### *Reactividad de las vías aéreas*

La budesónida ha demostrado disminuir la reactividad de las vías aéreas a la histamina y metacolina en pacientes hiperreactivos.

### Seguridad

#### *Crecimiento*

Tanto el asma como los glucocorticoides inhalados pueden afectar al crecimiento. Se han estudiado los efectos de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador sobre el crecimiento en 519 niños (de 8 meses a 9 años) en tres estudios prospectivos, aleatorizados y abiertos.

Globalmente, no hubo diferencias significativas entre el crecimiento de niños tratados con PULMICORT y el de niños con un tratamiento antiasmático convencional. Dos estudios (n=239 y 72, respectivamente) mostraron un crecimiento mayor, de 7 mm y 8 mm, tras un año de tratamiento con PULMICORT en comparación con el grupo control, con terapia antiasmática convencional incluyendo glucocorticoides inhalados (no estadísticamente significativos), mientras que en un estudio (n= 208) el crecimiento anual fue

8 mm menor en el grupo con PULMICORT que en el grupo control, con terapia antiasmática convencional sin incluir glucocorticoides inhalados (diferencia estadísticamente significativa).

#### *Influencia sobre las concentraciones plasmáticas de cortisol:*

Estudios con PULMICORT Turbuhaler en voluntarios sanos han demostrado que existe relación entre la dosis y las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol. Como se muestra en el test ACTH, a las dosis recomendadas, PULMICORT TURBUHALER causa significativamente menos efecto en la función suprarrenal que 10 mg de prednisona.

#### Población pediátrica

##### *Clínica - Asma*

La eficacia de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador se ha evaluado en un gran número de estudios, y se ha demostrado que es eficaz tanto en adultos como en niños, una o dos veces al día como tratamiento profiláctico del asma persistente. Más adelante se muestran algunos ejemplos de estudios representativos.

##### *Clínica – Crup*

Se ha comparado PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador frente a placebo en una serie de estudios en niños con crup. Más adelante se muestran algunos ejemplos de estudios representativos que evalúan el uso de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador en el tratamiento de niños con crup.

##### *Eficacia en niños con crup de leve a moderado*

Para determinar si PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador mejora las puntuaciones de los síntomas de crup o disminuye la duración de la hospitalización, se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 87 niños (de 7 meses a 9 años), ingresados en el hospital con un diagnóstico clínico de crup. Se administró una dosis inicial de 2 mg de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador o placebo, seguida de la administración de 1 mg de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador o placebo cada 12 horas. PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador mejoró estadísticamente la puntuación de crup de forma significativa a las 12 y 24 horas y a las 2 horas en pacientes con una puntuación inicial de los síntomas de crup por encima de 3. Además se produjo una reducción del 33% en el tiempo de hospitalización.

##### *Eficacia en niños con crup de moderado a grave*

Para comparar la eficacia de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador y placebo en el tratamiento de crup, se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 83 lactantes y niños (de 6 meses a 8 años de edad) hospitalizados por crup. Los pacientes fueron tratados con 2 mg de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador o placebo cada 12 horas durante un máximo de 36 horas o hasta recibir el alta hospitalaria. La puntuación total de los síntomas de crup se evaluó a las 0, 2, 6, 12, 24, 36 y 48 horas después de la dosis inicial. A las 2 horas, tanto el grupo tratado con PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador como el grupo tratado con placebo mostraron una mejora similar en la puntuación de síntomas de crup, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. A las 6 horas, la mejora de la puntuación de los síntomas de crup en el grupo de PULMICORT suspensión para inhalación por nebulizador fue estadísticamente más significativa que en el grupo de placebo, y esta mejora frente a placebo se evidenció de forma similar a las 12 y 24 horas.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

En adultos, la disponibilidad sistémica de la budesónida tras una administración de PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador por medio de un nebulizador jet, es aproximadamente un 15 % de la dosis nominal y 40-70% de la dosis dispensada. Una fracción menor del fármaco disponible a nivel sistémico proviene del fármaco deglutido. La concentración plasmática máxima, que aparece 10-30 minutos después del inicio de la nebulización, es de aproximadamente 4 nmol/l tras una única dosis de 2 mg.

### Distribución

El volumen de distribución de la budesónida es de aproximadamente 3 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas media es del 85-90%.

### Biotransformación

La budesónida sufre un alto grado de biotransformación (aprox. 90%) de primer paso en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6 $\beta$ -hidroxibudesónida y 16  $\alpha$ -hidroxiprednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por la budesónida. El metabolismo de la budesónida está mediado principalmente por CYP3A, una sub-familia del citocromo p450.

### Eliminación

Los metabolitos de la budesónida se excretan como tales o en su forma conjugada principalmente a través de los riñones. No se ha detectado budesónida inalterada en la orina. La budesónida presenta un aclaramiento sistémico elevado en adultos sanos (aproximadamente 1,2 l/min) y la semivida tras la administración intravenosa oscila entre las 2-3 horas.

### Linealidad/ No linealidad

A dosis clínicamente relevantes, la cinética de la budesónida es proporcional a la dosis.

### Población pediátrica

La budesónida tiene un aclaramiento sistémico de aproximadamente 0,5 l/min en niños asmáticos de 4-6 años. El aclaramiento por kg de peso corporal en niños es aproximadamente un 50% mayor que en adultos. La semivida de la budesónida tras la inhalación es de aproximadamente 2,3 horas en niños asmáticos (similar a la de adultos sanos).

En niños asmáticos de 4-6 años de edad, la disponibilidad sistémica de la budesónida tras la administración de PULMICORT 0,50 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador por medio de un nebulizador jet (Pari LC Jet Plus con compresor Pari Master) es de aproximadamente un 6 % de la dosis nominal y un 26% de la dosis dispensada. La biodisponibilidad sistémica en niños es aproximadamente la mitad que la de adultos sanos. La concentración plasmática máxima, que aparece aproximadamente 20 minutos después del inicio de la nebulización, es de aproximadamente 2,4 nmol/l en niños asmáticos de 4-6 años, tras una dosis de 1 mg.

La exposición a la budesónida ( $C_{max}$  y AUC) tras la administración de una dosis única de 1 mg mediante nebulización en niños de 4-6 años es comparable a la observada en adultos sanos con la misma dosis dispensada mediante el mismo sistema de nebulización.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica mostraron efectos sistémicos de la budesónida, como por ej. ganancia de peso disminuida y atrofia de los tejidos linfoides y de la corteza suprarrenal. Estos efectos son típicos de los glucocorticoides.

La budesónida evaluada en 6 pruebas analíticas diferentes no mostró ningún efecto mutagénico o clastogénico.

En un estudio de carcinogénesis en ratas macho se ha observado una incidencia incrementada de gliomas cerebrales que no se pudo verificar en dos estudios repetidos en los que la incidencia de gliomas no se diferenció entre ninguno de los grupos de tratamiento activo (budesónida, prednisolona, acetónido de triamcinolona) y los grupos control.

Las anomalías hepáticas (neoplasmas hepatocelulares primarios), halladas en ratas macho en el estudio de carcinogénesis inicial se observaron también en uno de los dos estudios tanto con budesónida como con los glucocorticoides de referencia. Estos efectos están más relacionados probablemente con un efecto sobre el receptor, representando por tanto un efecto de clase.

La experiencia clínica disponible hasta la fecha no indica que la budesónida u otros glucocorticoides induzcan la aparición de gliomas cerebrales o neoplasmas hepatocelulares primarios en el hombre.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Edetato de disodio  
Cloruro de sodio  
Polisorbato 80  
Acido cítrico anhidro  
Citrato de sodio  
Agua para inyección

### **6.2. Incompatibilidades**

No se conocen. Para productos que han demostrado ser compatibles, ver apartado 4.2 “Posología y forma de administración”.

### **6.3. Periodo de validez**

El periodo de validez de la especialidad es de 2 años si no se conserva a temperatura superior a 30 °C. Las ampollas deben emplearse en un plazo de 3 meses tras la apertura del sobre.

El contenido de una ampolla debe emplearse en un plazo de 12 horas tras su apertura. Si únicamente se utiliza 1 ml, se deberá tener en cuenta que el contenido restante deja de ser estéril.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en posición vertical, protegido de la luz. No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

Tras abrir el sobre de aluminio, las ampollas no utilizadas deberán mantenerse en el sobre para protegerlas de la luz.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

La ampolla está formada por polietileno de baja densidad. Cada una de las ampollas contiene 2 ml de suspensión de 0,50 mg/ml. La ampolla está marcada con una línea. Esta línea indica un volumen de 1 ml cuando se sostiene la ampolla boca abajo.

Cada envase contiene un sobre de aluminio, y cada sobre de aluminio contiene 5 ampollas. Envase clínico con 40 ampollas.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ver apartado 4.2 “Posología y forma de administración”.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

C/ Serrano Galvache, 56

Edificio Álamo - 28033 Madrid

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro: 59.297

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

21 Abril 1992 / Diciembre 2008

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2017