

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Budesonida Aldo-Unión 0,25 mg/ml y 0,5 mg/ml suspensión para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de suspensión contiene 0,25 mg y 0,5 mg de budesonida.

Una ampolla de 2 ml de suspensión contiene 0,5 mg y 1,0 mg de budesonida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación por nebulizador.

Suspensión blanca o blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del asma bronquial persistente en pacientes en los que la utilización de un inhalador presurizado o de una formulación en polvo seco no sea adecuada o satisfactoria.
- Tratamiento de pseudocroup muy grave (laringitis subglótica) en el que está indicada la hospitalización.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Asma

La dosis se administra dos veces al día.

Puede considerarse una administración de una sola vez al día en casos de asma estable de leve a moderado.

Posología inicial:

La dosis inicial debe ajustarse a la gravedad de la enfermedad y por tanto debe establecerse de forma individual. Se recomiendan las siguientes dosis pero debe buscarse siempre la dosis mínima eficaz.

Niños de más de 6 meses:

0,25-1,0 mg al día. En el caso de pacientes que reciban terapia de mantenimiento con corticosteroides orales, deberá considerarse una dosis inicial más alta, hasta 2 mg al día.

Adultos (incluidos ancianos) y niños/adolescentes de más de 12 años:

0,5-2 mg al día. En casos muy graves puede incrementarse más la dosis.

Dosis de mantenimiento:

La dosis de mantenimiento se debe ajustar para conseguir los requerimientos de cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica del paciente. Cuando se haya obtenido el efecto clínico deseado, la dosis de mantenimiento deberá reducirse a la dosis mínima necesaria para controlar los síntomas.

Niños de más de 6 meses:

0,25-1 mg al día.

Adultos (incluidos ancianos) y niños/adolescentes de más de 12 años:

0,5- 2 mg al día. En casos muy graves, la dosis puede aumentarse más.

Administración una vez al día:

Deberá considerarse la administración una vez al día en niños y adultos con asma estable de leve a moderado y con una dosis de mantenimiento de entre 0,25 mg y 1 mg de budesonida al día. Podrá iniciarse la administración una vez al día, tanto en pacientes que no reciban tratamiento con corticosteroides como en pacientes bien controlados que ya tomen corticosteroides inhalados. La dosis podrá administrarse por la mañana o por la noche. En caso de que el asma empeore, deberá aumentarse la dosis diaria administrando la dosis dos veces al día.

Inicio del efecto:

Tras la administración de budesonida, puede producirse una mejoría del asma en el plazo de 3 días desde el inicio de la terapia. El efecto máximo se obtendrá únicamente tras 2-4 semanas de tratamiento.

Pacientes que reciben terapia de mantenimiento con glucocorticosteroides orales:

Asma

Budesonida 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 budesonida suspensión para inhalación por nebulizador, el paciente debe estar en una fase relativamente estable. Inicialmente, se empleará una dosis alta de Budesonida Suspensión para inhalación por nebulizador conjuntamente con la dosis previamente utilizada de esteroides orales. Después de unos 10 días, la dosis oral se reducirá gradualmente (por ejemplo 2,5 miligramos de prednisolona o su equivalente cada mes) hasta la cantidad mínima necesaria. En muchos casos, puede retirarse por completo el esteroide oral y dejar al paciente únicamente bajo tratamiento con budesonida suspensión nebulizador. Para más información sobre la retirada de los corticoides, véase sección 4.4

Al reducir paulatinamente los corticosteroides sistémicos algunos pacientes experimentarán síntomas de retirada de los corticosteroides, p. ej., dolor en las articulaciones y/o en los músculos, falta de energía y depresión o incluso una insuficiencia respiratoria. Se deberá informar a estos pacientes que continúen la terapia con budesonida por inhalación, pero también deberán someterse a una exploración para buscar signos objetivos de insuficiencia corticosuprarrenal. En caso de presentarse dichos signos, deberá aumentarse temporalmente la dosis del corticosteroide sistémico, y después reducirse incluso más lentamente. Durante los períodos de estrés o de ataques de asma graves, los pacientes que se encuentren en la fase de transición podrán requerir tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Pseudo croup

En lactantes y niños con pseudocroup, la dosis comúnmente utilizada es de 2 mg de budesonida 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 mejoría clínica.

Forma de administración

Exclusivamente para inhalación.

Pauta posológica:

Dosis en mg	Volumen de Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador	
	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	1 ml *	
0,5	2 ml	-
0,75	3 ml	-
1	-	2 ml
1,5	-	3 ml
2	-	4 ml

* Debe ser mezclado con 0,9% salino a un volumen de 2 ml

División de la dosificación y miscibilidad:

El contenido de la ampolla puede dividirse para ajustar la dosis. Se debe colocar la mitad del contenido de la ampolla en el depósito del nebulizador y mezclarlo con el mismo volumen de una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Se recomienda la utilización de una jeringa para garantizar una dosificación precisa.

Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador puede mezclarse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% y con soluciones para inhalación que contengan terbutalina, salbutamol, cromoglicato de sodio o ipratropio.

Nebulizador:

Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador tiene que administrarse mediante un nebulizador de chorro provisto de una boquilla o una mascarilla. El nebulizador debe estar conectado a un compresor de aire con un caudal de aire adecuado (5-8 l/min), y el volumen de llenado será de 2-4 ml.

Puede haber variación en el comportamiento (dosis liberada) entre nebulizadores, incluso aquellos del mismo fabricante y modelo.

Advertencia: Los nebulizadores ultrasónicos no son apropiados para nebulizar Budesonida suspensión para inhalación, y por lo tanto, no está recomendado su uso.

Instrucciones de uso:

El envase pulverizador se debe agitar antes de su uso.

Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por Candida.

Para prevenir la irritación de la piel de la cara se debe lavar ésta tras la utilización del nebulizador con una mascarilla.

Se debe limpiar el nebulizador después de cada utilización.

Lavar el depósito del nebulizador y la boquilla o la mascarilla con agua templada utilizando un detergente suave siguiendo las instrucciones del fabricante. Aclararlo bien y secarlo conectando el depósito del nebulizador al compresor o a la entrada de aire.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La Budesonida no está indicada para el tratamiento de la disnea aguda o el status asmaticus. Estos casos deben tratarse con un β -simpaticomiméticos u otro broncodilatador de acción corta.

Es necesario prestar especial atención a los pacientes que cambian de glucocorticosteroides sistémicos a inhalados. Los pacientes deben estar en un estado razonablemente estable antes de iniciar el tratamiento con una dosis alta de corticosteroides inhalados suplementaria a su dosis habitual de mantenimiento de corticosteroides sistémicos. Al cabo de aproximadamente 10 días se inicia la supresión de los corticosteroides sistémicos reduciendo gradualmente la dosis diaria (por ejemplo 2,5 miligramos de prednisona o su equivalente cada mes) hasta el nivel más bajo posible.

Pueden sustituirse completamente los corticosteroides orales por corticosteroides inhalados. Los pacientes transferidos que padezcan insuficiencia de la función corticosuprarrenal pueden necesitar corticosteroides sistémicos suplementarios durante los periodos de estrés p.ej. cirugía, infecciones o empeoramiento de los ataques de asma.

Los pacientes que han recibido una terapia de emergencia con una dosis alta de corticosteroides o un tratamiento prolongado con la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados, pueden tener riesgo de deterioro de la función suprarrenal. Estos pacientes pueden mostrar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se exponen a un estrés severo. Se debe considerar un tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o cirugía optativa.

Durante la transferencia de la terapia oral a la budesonida por vía inhalatoria, pueden aparecer síntomas que se habían suprimido previamente con el tratamiento sistémico con glucocorticosteroides, por ejemplo, síntomas de rinitis alérgica, eczema, dolor muscular y articular. Debe administrarse simultáneamente un tratamiento específico para aliviar estas condiciones.

Algunos pacientes experimentan un malestar generalizado durante el periodo de reducción de los corticosteroides sistémicos a pesar del mantenimiento o incluso la mejoría de la función respiratoria. Debe animarse a estos pacientes a continuar con el tratamiento con budesonida inhalada y a abandonar los corticosteroides orales a menos que estén presentes signos clínicos que indiquen lo contrario, por ejemplo signos que puedan indicar una insuficiencia adrenal.

Al igual que ocurre con otras terapias por inhalación puede producirse broncoespasmo paradójico, que se refleja en un aumento inmediato de la respiración sibilante y de la dificultad para respirar después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se deberá tratar de inmediato. Se interrumpirá inmediatamente la budesonida, se evaluará al paciente y, si fuese necesario, se iniciará un tratamiento alternativo.

Cuando tenga lugar un episodio agudo de disnea pese a que se trate de un tratamiento bien supervisado, se deberá utilizar un broncodilatador inhalado de acción rápida y se deberá considerar una nueva evaluación médica. Si a pesar de las dosis máximas de corticosteroides inhalados los síntomas del asma no se controlan de forma adecuada, puede que los pacientes necesiten un tratamiento a corto plazo con corticosteroides sistémicos. En estos casos, es necesario mantener la terapia con corticosteroides inhalados junto con el tratamiento por vía sistémica.

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, en particular cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de que ocurran estos efectos es mucho menor con el tratamiento inhalado que con el uso de corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características cushingoides, la supresión adrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma, y más raramente, una variedad de efectos psicológicos o conductuales que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (principalmente en niños). Por lo tanto, es importante que se ajuste la dosis hasta la dosis mínima en la que se mantenga un control eficaz del asma.

Efectos sobre el crecimiento

Se recomienda que se vigile de forma regular la altura de los niños que reciban un tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si el crecimiento se ralentiza, se deberá volver a evaluar la terapia con el fin de reducir la dosis de corticosteroide inhalado. Deben ser sopesados cuidadosamente los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, se debe considerar la posibilidad de remitir al paciente a un especialista en respiración pediátrica.

Los pacientes que con anterioridad eran dependientes de los corticosteroides orales, como resultado de ese tratamiento prolongado con corticosteroides sistémicos, pueden experimentar efectos de deterioro de la función adrenal. La recuperación puede tardar un tiempo considerable tras la interrupción del tratamiento con corticosteroides orales; de ahí que los pacientes dependientes de los esteroides orales transferidos a la budesonida inhalada puedan permanecer expuestos al riesgo de sufrir deterioro de la función adrenocortical durante un periodo de tiempo considerable. En estas circunstancias, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA) se debería controlar regularmente.

Durante la terapia con corticosteroides inhalados puede desarrollarse candidiasis oral. Esta infección puede requerir tratamiento con una terapia antifúngica apropiada y en algunos pacientes el abandono del tratamiento si fuese necesario (ver también sección 4.2.)

El agravamiento de los síntomas clínicos del asma puede deberse a infecciones bacterianas agudas del tracto respiratorio y puede que sea necesario un tratamiento con antibióticos adecuados. Estos pacientes puede que necesiten un aumento de la dosis de budesonida inhalada y puede que se requiera un tratamiento corto con corticosteroides orales. Se deberá utilizar un broncodilatador inhalado de acción rápida como medicación de “rescate” para aliviar los síntomas agudos del asma.

Antes de iniciar el tratamiento con budesonida inhalada es necesario prestar una atención especial y un control terapéutico específico a los pacientes con tuberculosis pulmonar bien activa o quiescente. De igual modo, los pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otros tipos de las vías respiratorias necesitan una cuidadosa supervisión y un cuidado especial, y sólo utilizarán budesonida si también reciben un tratamiento adecuado para estas infecciones.

En pacientes con secreción excesiva de moco en el tracto respiratorio, puede que sea necesaria una terapia a corto plazo con corticosteroides orales.

En pacientes con disfunción hepática grave el tratamiento con budesonida inhalada puede dar lugar a una velocidad de eliminación reducida y, por tanto, a una disponibilidad sistémica incrementada. Por ello pueden aparecer posibles efectos sistémicos y, debido a esto, la función del eje HPA en estos pacientes deberá monitorizarse a intervalos regulares.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con ketoconazol, inhibidores de proteasas del VIH u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5). En caso de que no fuese posible, el intervalo de tiempo entre la administración de los dos fármacos deberá ser tan amplio como sea posible.

Estudios epidemiológicos recientes demuestran que hay un aumento en la incidencia de pulmonía en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con corticoides inhalados, con un “odds ratio” ajustado a 1.7 (Referencia). Se debe tener cuidado a la hora de prescribir budesonida a aquellos pacientes cuya enfermedad respiratoria pueda tener un componente de EPOC.

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.

Budesonida suspensión para inhalación se emplea con un nebulizador de chorro. No se debe utilizar un nebulizador ultrasónico puesto que no es adecuado para las suspensiones para inhalación por nebulización.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador puede aumentar la eficacia de los beta-2-simpatomiméticos inhalados.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa 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 corticoesteroides.

El metabolismo de la budesonida está principalmente mediado por CYP3A4. Inhibidores de este enzima, como el ketoconazol e itraconazol, pueden por tanto incrementar varias veces la exposición sistémica a la budesonida, ver sección 4.4. Puesto que no existe ninguna información que respalde las recomendaciones de dosificación, se debe evitar esta combinación. Si no fuese posible, el periodo entre tratamientos debería ser tan amplio como sea posible y se podría pensar en una reducción de la dosis de la budesonida. Información limitada sobre esta interacción con budesonida inhalada de alta dosis indica que marcados incrementos en los niveles plasmáticos (de promedio cuatro veces) puede ocurrir si se administra 200 mg de itraconazol una vez al día concomitantemente con la budesonida inhalada (dosis única de 1000 µg).

Otros inhibidores potentes del CYP3A4 tales como la eritromicina, la claritromicina, el ritonavir y el saquinavir también es probable que aumenten de forma notable las concentraciones plasmáticas de la budesonida.

La cimetidina mostró un efecto inhibidor débil pero clínicamente no significativo sobre el metabolismo hepático de la budesonida.

Se han observado concentraciones plasmáticas elevadas y efectos mejorados de corticosteroides en mujeres también tratadas con estrógenos y esteroides anticonceptivos, pero no se ha observado ningún efecto con budesonida y el consumo concomitante de dosis bajas de anticonceptivos orales.

El efecto supresor en la función adrenal es aditivo si se emplea concomitantemente con esteroides sistémicos o intranasales.

Ya que la función adrenal puede ser suprimida, un test de estimulación con ACTH para el diagnóstico de insuficiencia pituitaria puede mostrar falsos positivos (valores inferiores).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La mayoría de los resultados de los estudios epidemiológicos prospectivos y los datos post-autorización a nivel mundial no han sido capaces de detectar un mayor riesgo de efectos adversos para el feto o el recién nacido por el uso de la budesonida inhalada durante el embarazo. Es importante para la madre y para el feto el mantener un adecuado tratamiento del asma durante el embarazo. Al igual que con otros medicamentos administrados durante el embarazo, el beneficio de la administración de budesonida para la madre debe sopesarse frente a los riesgos para el feto.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de la budesonida no se espera efectos en el lactante. La budesonida puede ser empleada durante la lactancia. El tratamiento de mantenimiento con budesonida inhalada (200 ó 400 microgramos dos veces al día) en mujeres asmáticas en lactancia conlleva una exposición sistémica insignificante a la budesonida en los lactantes.

En un estudio farmacocinético, la dosis diaria estimada en un lactante fue de 0.3% de la dosis diaria materna para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática promedia en lactantes se estimó que fue una 1/600 parte de las concentraciones observadas en el plasma materno, asumiendo una biodisponibilidad oral total en el lactante. Las concentraciones de budesonida en las muestras plasmáticas del lactante fueron todas inferiores al límite de cuantificación.

En base a estos datos sobre budesonida inhalada y al hecho que la budesonida exhibe unas propiedades farmacocinéticas lineales dentro los intervalos de dosis terapéuticos tras administraciones nasales, inhaladas, orales y rectales, a dosis terapéuticas de budesonida la exposición al lactante se estima será baja.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La budesonida inhalada no tiene ninguna influencia o esta es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la incidencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$); muy raras ($1/10.000$), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	Frecuente	Candidiasis orofaríngea
Trastornos del sistema inmune	Rara	Reacciones * de hipersensibilidad inmediata o retrasada incluyendo rash, dermatitis de contacto, urticaria,

		angioedema y reacción anafiláctica.
Trastornos endocrinos	Rara	Signos y síntomas de efectos sistémicos corticosteroide, incluyendo supresión adrenal y retraso en el crecimiento**
Trastornos oculares	No frecuente	Cataratas*, visión borrosa (ver también sección 4.4)
	Desconocida	glaucoma
Trastornos psiquiátricos	No frecuente	Ansiedad*, Depresión*
	Rara	Inquietud, nerviosismo, cambios en el comportamiento (predominantemente en niños).
	Desconocida	Trastornos del sueño, actividad psicomotora, agresividad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Frecuente	Disfonía incluida ronquera, tos, irritación de garganta
	Rara	Broncoespasmo, afonía
Trastorno gastrointestinales	Frecuente	Irritación de la mucosa oral, dificultad para tragar
Trastorno de los tejidos cutáneos y subcutáneo	Rara	Hematoma, reacciones cutáneas, prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No frecuente	Espasmos musculares
	Rara	Retraso del crecimiento
Casos aislados	Muy rara	Disminución de la densidad ósea
Trastornos del sistema nervioso	No frecuente	Temblores

* ver también subsección *Descripción de reacciones adversas seleccionadas: irritación cutánea facial, catarata, ansiedad, depresión*

** ver también subsección *Población pediátrica*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La irritación facial, es un ejemplo de una reacción de hipersensibilidad, ha ocurrido en algunos casos cuando se ha empleado un nebulizador con una máscara facial. Para prevenir la irritación se debe lavar la zona facial cutánea con agua tras el uso de la máscara facial.

En estudios controlados con placebo, las cataratas fueron reportadas no frecuentemente en el grupo de placebo.

Estudios clínicos en 13119 pacientes con budesonida inhalada y 7278 pacientes con placebo han sido agrupados. La frecuencia de ansiedad fue del 0,52% con budesonida inhalada y 0,63% con placebo, mientras la frecuencia de depresión fue del 0,67% con budesonida inhalada y 1,15% con placebo.

Hay un incremento de riesgo de neumonía en pacientes de EPOC recién diagnosticados que reciben un tratamiento inicial con corticosteroides inhalados. Sin embargo, una valoración ponderal de 8 estudios clínicos combinados que implicaban 4643 pacientes de EPOC tratados con budesonida y 3643 pacientes

randomizados a tratamientos de no-corticosteroides inhalados no mostraron un incremento en el riesgo de neumonía. Los resultados de los primeros 7 de los 8 estudios han sido publicados como un metanálisis.

El tratamiento con budesonida inhalada puede ocasionar infección por *Candida* en la cavidad orofaríngea. La experiencia ha demostrado que la infección por *Candida* ocurre con menor frecuencia cuando la inhalación se realiza antes de las comidas o cuando la boca se enjuaga después de la inhalación. En la mayoría de los casos esta patología responde a los tratamientos antifúngicos tópicos sin tener que interrumpir el tratamiento con budesonida inhalada.

Por lo general la tos se puede evitar inhalando un agonista beta -2 (p. ej. terbutalina) de 5 a 10 minutos antes de la administración de Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador.

Ocasionalmente, signos o síntomas de efectos sistémicos con los glucocorticosteroides inhalados pueden producirse, probablemente dependiendo de la dosis, tiempo de exposición, exposición corticosteroidea concomitante y previa, y sensibilidad individual. Estos efectos pueden incluir supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y susceptibilidad a sufrir infecciones. Se puede deteriorar la capacidad de adaptarse a situaciones de estrés. Por el contrario, es mucho menos probable que los efectos sistémicos descritos ocurran con la budesonida que con los corticosteroides orales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es.

Población pediátrica

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

4.9. Sobredosis

Síntomas:

La sobredosificación aguda con budesonida no supone por lo general un problema clínico. El único efecto perjudicial después de una gran cantidad de pulverizaciones durante un periodo de tiempo corto es una supresión de la función cortical. Si se trata de un uso crónico de dosis muy elevadas, pueden aparecer efectos tales como un grado de atrofia cortical además de supresión corticosuprarrenal.

Tratamiento:

Sobredosificación aguda: no es necesario realizar determinaciones agudas. El tratamiento con budesonida se deberá continuar con la dosis de mantenimiento eficaz más baja posible, y la función corticosuprarrenal se reparará a sí misma automáticamente en 1 – 2 días.

Sobredosificación crónica: el paciente deberá tratarse como un paciente dependiente de esteroides y se pasará a una dosis de mantenimiento adecuada con un esteroide sistémico, como por ejemplo la prednisolona. Cuando la enfermedad se estabilice, el paciente deberá continuar con el tratamiento de budesonida por inhalación a la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación farmacoterapéutica: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios, glucocorticoides.

Código ATC: R03 BA 02

La budesonida es un glucocorticosteroide con una acción antiinflamatoria local potente.

Mecanismo de acción

No está totalmente elucidado el mecanismo de acción exacto de los glucocorticosteroides en el tratamiento del asma. Probablemente son importantes los efectos antiinflamatorios (incluyendo los linfocitos T, eosinófilos y mastocitos) tales como la inhibición de la liberación de los mediadores inflamatorios y la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por las citoquinas. La potencia de la budesonida, determinada como la afinidad para los receptores glucocorticoides, es aproximadamente 15 veces mayor que la de la prednisolona.

Eficacia clínica y seguridad

Un ensayo clínico en pacientes con asma, en el que se comparó la budesonida oral e inhalada con placebo, demostró efectos clínicamente significativos de la budesonida inhalada, pero no de la budesonida oral. Por lo tanto, el efecto terapéutico de las dosis habitualmente utilizadas de budesonida inhalada puede explicarse principalmente como un efecto directo en las vías respiratorias.

La budesonida ha demostrado un efecto antianafiláctico y antiinflamatorio en pruebas de provocación en animales de laboratorio y en pacientes. Este efecto se ha manifestado como una reducción en la obstrucción bronquial en la reacción alérgica tanto inmediata como retardada.

Se demostró asimismo que la budesonida reduce la reactividad de las vías respiratorias frente a la histamina y la metacolina en pacientes hiperreactivos. Se ha utilizado el tratamiento con budesonida inhalada para evitar eficazmente el asma inducida por el ejercicio.

Influencia sobre la concentración plasmática de cortisol:

Los estudios con budesonida inhalada realizados 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, budesonida inhalada causa significativamente menos efecto en la función suprarrenal que 10 mg de prednisona. No se observaron cambios clínicamente relevantes en los valores plasmáticos de cortisol o en la respuesta a la estimulación con ACTH cuando la budesonida se administró en dosis de hasta 1600 µg al día durante 3 meses en adultos y de hasta 800 µg al día en niños. La monitorización a largo plazo durante un periodo de hasta 52 semanas confirmó que no hubo supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

Población pediátrica

Clínica - Asma

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

Clínica - Croup

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

Eficacia en niños con croup de leve a moderado

Para determinar si budesonida suspensión para inhalación por nebulizador mejora las puntuaciones de los síntomas de croup o disminuye la duración de la hospitalización, se llevó a cabo ensayo 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 croup. Se administró una dosis inicial de budesonida suspensión para nebulizador (2 mg) o de placebo, seguido de budesonida 1 mg o placebo cada 12 horas. Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador mejoró estadísticamente la puntuación de croup de forma significativa a las 12 y 24 horas y a las 2 horas en pacientes con una puntuación inicial de los síntomas del croup por encima del 3. Hubo también una reducción del 33% en la duración de la hospitalización.

Eficacia en niños con croup de moderado a grave

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

Tanto el asma como los glucocorticosteroides inhalados pueden afectar al crecimiento.

En tres estudios prospectivos, aleatorizados, abiertos, no ciego, con 519 niños (de 8 meses a 9 años) se estudió el efecto de Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador en el crecimiento.

Los estudios no demostraron ninguna diferencia significativa en el crecimiento de los niños tratados con Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador o con una terapia antiasmática convencional. Dos estudios (N = 239 y 72 pacientes, respectivamente) demostraron un aumento adicional de 7 mm y 8 mm en el crecimiento tras un año de tratamiento con Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador en comparación con la terapia antiasmática convencional (no estadísticamente significativo), mientras que otro estudio (N = 208) demostró que tras un año, el crecimiento era 8 mm menor en el grupo de Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador que en el grupo de terapia antiasmática convencional (diferencia estadísticamente significativa).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En adultos, la disponibilidad sistémica de budesonida tras la administración de Budesonida suspensión para inhalación mediante un nebulizador de chorro es de aproximadamente el 15% de la dosis nominal y del 40%-70% de la dosis administrada al paciente. Una fracción menor del fármaco disponible a nivel sistémico proviene del fármaco ingerido. La concentración plasmática máxima, que aparece a los 10 - 30 minutos después del inicio de la nebulización, es de aproximadamente 4 nmol/L tras una dosis única de 2 mg.

Distribución

El volumen de distribución de budesonida en adultos es de aproximadamente 3 l/kg. La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 85-90%.

Metabolismo o Biotransformación

La budesonida sufre un alto grado de biotransformación (~ 90%) de primer paso en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxiprednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por la budesonida. El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por el CYP3A, una sub-familia del citocromo P450.

Eliminación

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

Linealidad/ No linealidad

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

Población pediátrica

La budesonida 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 budesonida 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 budesonida tras administración de budesonida suspensión para nebulizar 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 budesonida (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

La información preclínica no reveló ningún riesgo especial para los humanos en el rango de dosis terapéuticas basándose en estudios de toxicidad crónica, de genotoxicidad y de carcinogenicidad.

Los glucocorticosteroides, incluida la budesonida, han ocasionado efectos teratogénicos en animales, que incluyen paladar hendido y anomalías esqueléticas. Se considera que es poco probable que ocurran efectos similares en humanos con los niveles de dosis recomendados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de disodio
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Ácido cítrico
Citrato de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos a excepción de los que se mencionan en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto el sobre de papel metálico, las ampollas pueden conservarse sin abrir durante tres meses. Las ampollas abiertas deberán utilizarse en un plazo de 12 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original, protegido de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de polietileno de baja densidad que contiene 2 ml de suspensión para inhalación por nebulizador. Tamaños de envase: sobres de papel metálico de tres láminas que contienen 5, 20, 24, 40 (2 x 20) ó 60 (en tiras de 4, 5, 8, 10 o 12 ampollas). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Budesonida suspensión para inhalación por nebulizador se puede mezclar con solución salina al 0,9% y con soluciones de terbutalina, salbutamol, cromoglicato de sodio o bromuro de ipratropio.

Para un único uso. La solución que no se emplee debe ser desechada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Aldo-Unión. S.L.
Baronesa de Malda nº 73
Esplugues de Llobregat
08950 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.942 y 66.943

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

Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020