

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Novopulm Novolizer 400 microgramos polvo para inhalación.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: Budesonida

Una dosis liberada contiene 400 microgramos de budesonida.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

10,5 mg de lactosa monohidrato/dosis liberada.

La dosis liberada es la dosis disponible para el paciente tras su paso por la boquilla.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación

Polvo blanco

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento habitual del asma persistente

Nota: Budesonida no está indicada en ataques de asma agudo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

Si se cambia a un paciente desde otro sistema de inhalación a Novopulm Novolizer 400 microgramos se deberá revisar y reajustar la dosis individualmente. Se deberán tener en cuenta el principio activo, el régimen posológico y el método de administración.

Pacientes que inician tratamiento con esteroide y pacientes previamente controlados con esteroides inhalados:

Adultos (incluidas las personas de edad avanzada) y niños/adolescentes mayores de 12 años de edad:

Dosis inicial recomendada: 200-400 microgramos una o dos veces al día

Dosis máxima recomendada: 800 microgramos dos veces al día

Niños de 6-12 años:

Dosis inicial recomendada: 200 microgramos dos veces ó 200-400 microgramos una vez al día

Dosis máxima recomendada: 400 microgramos dos veces al día

Niños menores de 6 años:

No se recomienda el uso de Novopulm Novolizer 400 microgramos en niños menores de 6 años de edad debido a que no hay suficientes datos de seguridad y eficacia.

Nota: Para la dosis de 200 microgramos se dispone de una presentación de 200 microgramos.

La dosis debe estar adaptada a las necesidades de cada individuo, la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica del paciente. La dosis se debe ajustar hasta alcanzar el control y, luego, se debe valorar la dosis mínima con la que se mantiene un control eficaz del asma.

Límites de posología:

Adultos (incluidas las personas de edad avanzada) y niños/adolescentes mayores de 12 años de edad: 200 - 1600 microgramos al día

Niños de 6-12 años: 200 - 800 microgramos al día

La administración dos veces al día en niños y adultos, incluidas las personas de edad avanzada, se debe utilizar al inicio del tratamiento, durante períodos de asma grave y mientras se reducen o interrumpen los glucocorticosteroides orales.

La administración una vez al día de hasta 800 microgramos se puede utilizar en adultos, incluidas las personas de edad avanzada y niños/adolescentes mayores de 12 años de edad con asma leve a moderado y que ya se encuentran controlados con glucocorticosteroides inhalados (budesonida o dipropionato de beclometasona) administrados dos veces al día.

La administración una vez al día de hasta 400 microgramos se puede utilizar en niños entre 6-12 años de edad, con asma leve a moderado, ya controlados con glucocorticosteroides inhalados (budesonida o dipropionato de beclometasona) administrados dos veces al día.

Si un paciente pasa de la administración de dos veces al día a una administración de una vez al día, se deberá administrar la misma dosis diaria total equivalente (teniendo en consideración el principio activo y el método de administración) y, seguidamente, esta dosis se deberá reducir a la dosis mínima necesaria para mantener un control eficaz del asma. El régimen de una administración al día sólo se puede considerar cuando los síntomas del asma estén controlados.

En caso de administración una sola vez al día, la dosis se deberá administrar por la tarde-noche.

Si se produce un deterioro del control del asma (reconocible, por ejemplo, por síntomas respiratorios persistentes y aumento del uso de un broncodilatador inhalado), se deberá incrementar la dosis de esteroides inhalados. Se deberá advertir a los pacientes que se encuentren bajo el régimen de una dosis diaria que deberán duplicar su dosis de corticosteroides inhalados, de forma que la dosis de una sola vez al día se administre dos veces al día. En cualquier caso de deterioro del control del asma, el paciente deberá consultar con su médico lo antes posible.

En todo momento deberá estar disponible un beta-2-agonista de acción corta para el alivio de los síntomas agudos del asma.

### Asma

Novopulm Novolizer 400 microgramos permite una sustitución o reducción significativa en la dosis de glucocorticosteroides orales, manteniendo el control del asma. Cuando se inicia la transferencia de esteroides orales a Novopulm Novolizer 400 microgramos, el paciente debe estar en una fase relativamente estable. Entonces, se administra una dosis alta de Novopulm Novolizer 400 microgramos en combinación con la dosis del esteroide oral previamente usado, durante unos 10 días.

Después de esto, se debe reducir gradualmente la dosis del esteroide oral (por ejemplo, 2,5 miligramos de prednisolona o el equivalente cada mes) hasta el menor nivel posible. En muchos casos, es posible sustituir completamente el esteroide oral con Novopulm Novolizer 400 microgramos. Para información adicional sobre la retirada de corticosteroides, ver sección 4.4.

### Modo y duración del tratamiento:

Novopulm Novolizer 400 microgramos está destinado para la terapia a largo plazo. Se le debe administrar de forma regular, según el programa recomendado, incluso cuando el paciente esté asintomático.

La mejoría del control del asma puede aparecer en 24 horas, aunque pueden ser necesarias 1 a 2 semanas adicionales de tratamiento para alcanzar el máximo beneficio.

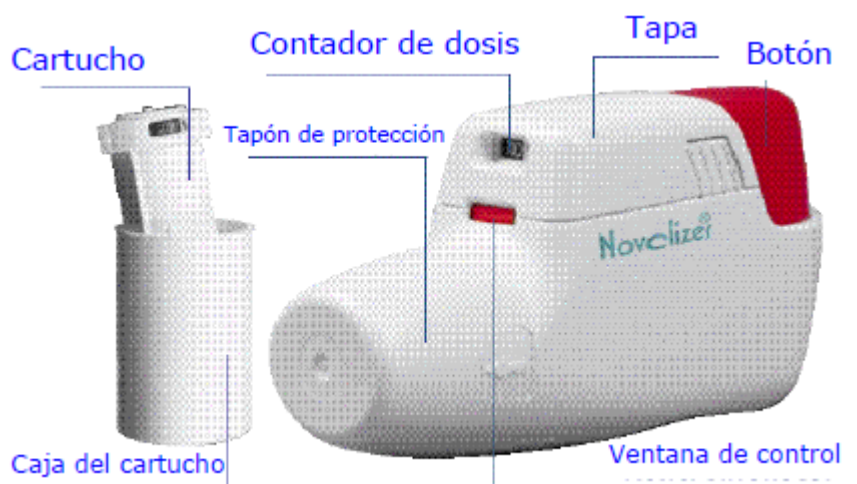
### Método de administración

#### Vía inhalatoria

Con el fin de garantizar que la sustancia activa alcance de forma óptima el sitio previsto de acción, es necesario inhalar de manera constante, tan profunda y rápidamente como sea posible (hasta la máxima profundidad de inhalación). Un “clic” audible y un cambio de color, de verde a rojo, en la ventana de control, indican que la inhalación se ha realizado correctamente. Si no se escucha un “clic” audible y la ventana de control no cambia de color, la inhalación debe ser repetida. El inhalador permanece bloqueado hasta que la inhalación se haya realizado correctamente.

Para reducir el riesgo de candidiasis oral o ronquera, se recomienda que la inhalación se realice antes de las comidas y se enjuague la boca con agua o se laven los dientes después de cada inhalación.

### Uso y manejo del inhalador de polvo (=Novolizer)



### Recambio

1. Presione ligeramente las superficies onduladas a ambos lados de la tapa deslizante, desplácela hacia delante y levántela.
2. Retire la lámina protectora de aluminio del contenedor del cartucho y extraiga el nuevo cartucho.
3. Inserte el cartucho en el inhalador de polvo (=Novolizer) con el contador de dosis orientado hacia la boquilla.
4. Vuelva a colocar la tapa entre las guías laterales desde arriba presionando hacia abajo y hacia el botón hasta que encaje en su sitio. El cartucho se puede dejar en el inhalador de polvo (=Novolizer) hasta su consumo total, o hasta 6 meses después de su inserción.

Nota: Los cartuchos de Novopulm Novolizer 400 microgramos solamente se pueden utilizar en el inhalador de polvo Novolizer

### Utilización

1. Cuando utilice el inhalador de polvo (=Novolizer) manténgalo siempre en posición horizontal. En primer lugar retire el tapón protector.
2. Presione por completo el botón coloreado. Se oirá un sonoro doble “clic” y el color de la ventana de control (abajo) cambiará de rojo a verde. Entonces suelte el botón coloreado. El color verde en la ventana indica que el inhalador de polvo (=Novolizer) está listo para ser utilizado.
3. Exhale todo lo que pueda (pero no en el inhalador de polvo).
4. Coloque los labios alrededor de la boquilla. Inhale el polvo constantemente, profundamente y con la mayor rapidez posible (hasta la inhalación máxima). Durante esta inspiración se deberá oír un sonoro “clic”, que indica una inhalación correcta. Contenga la respiración durante algunos segundos y, a continuación, siga respirando normalmente.

Nota: Si el paciente necesita recibir más de una actuación cada vez, se deberán repetir los pasos 2-4.

5. Vuelva a colocar el tapón de protección en la boquilla – el procedimiento de administración ha finalizado.

6. El número que aparece en la ventana superior indica el número de inhalaciones que quedan.

Nota: El botón coloreado sólo se debe presionar inmediatamente antes de la inhalación.

Con el inhalador de polvo (=Novolizer) no es posible que se produzca una doble inhalación por error. El sonido del “clic” y el cambio de color en la ventana de control indican que la inhalación se ha realizado correctamente. Si el color de la ventana de control no cambia, se deberá repetir la inhalación. Si la inhalación no se realiza correctamente después de varios intentos, el paciente deberá consultar a su médico.

#### Limpieza

El inhalador de polvo (=Novolizer) se debe limpiar a intervalos regulares, pero al menos cada vez que se cambie el cartucho. En el prospecto se incluyen las instrucciones de limpieza del inhalador de polvo (=Novolizer).

#### Nota

Con el fin de garantizar el uso correcto del inhalador, los pacientes deben recibir instrucciones detalladas sobre la forma de utilizar el inhalador de polvo (=Novolizer). Los niños deberían utilizar este producto bajo supervisión de un adulto.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, budesonida o al excipiente lactosa monohidrato (el cual contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Budesonida no está indicado para el tratamiento de la disnea aguda o el ataque agudo de asma. Estas patologías se deben tratar de manera normal.

El tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma y de los síntomas del asma puede requerir un incremento de la dosis de budesonida. Se debe instruir al paciente en el uso de broncodilatadores inhalados de acción corta como medicación de rescate para el alivio de síntomas agudos de asma.

Se requiere una estrecha vigilancia y cuidados especiales en pacientes con tuberculosis pulmonar tanto activa como quiescente. Los pacientes con tuberculosis pulmonar activa pueden utilizar budesonida sólo si se les trata simultáneamente con tuberculoestáticos eficaces. Del mismo modo, los pacientes con infecciones fúngicas, víricas, o de otro tipo, de las vías respiratorias requieren una estrecha vigilancia y cuidados especiales y podrán utilizar budesonida sólo si reciben también tratamiento adecuado para tales infecciones.

Los pacientes que repetidamente fracasen en la realización de la inhalación correcta deberán consultar con su médico.

En pacientes con disfunciones hepáticas graves, el tratamiento con budesonida – al igual que con el tratamiento con otros glucocorticosteroides – puede dar lugar a una reducida tasa de eliminación y a un aumento de la disponibilidad sistémica. Se debe prestar atención a los posibles efectos sistémicos. Por lo tanto, a intervalos regulares, se deberá comprobar el funcionamiento del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenales (HPA) de estos pacientes.

El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados, en particular con dosis superiores a las recomendadas, puede dar lugar a una supresión suprarrenal clínicamente significativa. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando están expuestos a un stress grave. Se deberá considerar una cobertura adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o en cirugía optativa.

Con cualquier corticosteroide inhalado pueden producirse efectos sistémicos, en particular con dosis elevadas prescritas durante períodos prolongados. La aparición de estos efectos es mucho menos probable con tratamiento inhalado que con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y de forma más rara, una serie de efectos psicológicos y del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotriz, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (particularmente en niños). Por consiguiente, es importante que la dosis de corticosteroide inhalado se titule a la menor dosis con la que se mantenga el control eficaz del asma.

La alteración visual puede ser reportada con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar el paciente para remisión a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucomas o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos

Debe evitarse el tratamiento concomitante con ketoconazol, inhibidores de la proteasa VIH u otros inhibidores potentes de CYP3A4. Si esto no fuera posible, el periodo entre los tratamientos debe ser lo más prolongado posible (ver también sección 4.5).

Durante la terapia con corticosteroides inhalados, se puede producir candidiasis oral. Esta infección puede requerir tratamiento con una terapia antifúngica adecuada y, en algunos pacientes, puede ser necesario la interrupción del tratamiento (ver también sección 4.2).

Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias. Si esto ocurriese, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con budesonida inhalada, y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa, si fuera necesario.

Se recomienda controlar periódicamente la estatura de los niños tratados con corticosteroides inhalados durante periodos prolongados. Si el crecimiento se ralentiza, se deberá reevaluar la terapia con el fin de reducir la dosis de corticosteroide inhalado, si es posible, a la dosis más baja a la que se mantiene el control efectivo del asma. Los beneficios de la terapia corticosteroide y los posibles riesgos de supresión del crecimiento deben sopesarse cuidadosamente. Además, se deberá considerar la posibilidad de remitir al paciente a un especialista en enfermedades respiratorias pediátricas.

Precauciones en pacientes no tratados anteriormente con corticosteroides:

Cuando budesonida se utiliza de forma regular y según se indica, los pacientes que anteriormente nunca o sólo ocasionalmente hayan recibido breves tratamientos con corticosteroides experimentarán una mejoría de la respiración después de aproximadamente 1-2 semanas. Sin embargo, una extrema congestión mucosa y procesos inflamatorios pueden obstruir los conductos bronquiales hasta el punto que budesonida no pueda ejercer por completo sus efectos locales. En tales casos, la terapia inhalada con budesonida se deberá suplementar con un ciclo breve de corticosteroides sistémicos. Las dosis de inhalación se continúan tras reducir gradualmente las dosis de corticosteroides sistémicos.

Precauciones para cambiar al paciente de corticosteroides sistémicamente activos a tratamiento de inhalación:

Los pacientes que reciben tratamiento sistémico con corticosteroides deberán cambiar a la terapia con Novopulm Novolizer 400 microgramos en un momento en que sus síntomas estén controlados. En estos pacientes, cuya función córtico-suprarrenal suele estar alterada, el tratamiento sistémico con corticosteroides no se debe interrumpir bruscamente. Al comienzo del cambio, se deberá administrar una dosis elevada de Novopulm Novolizer 400 microgramos, además de los corticosteroides sistémicos, durante aproximadamente 7 a 10 días. Luego, en función de la respuesta del paciente y de la dosis original del esteroide sistémico, se puede reducir la dosis diaria del corticosteroide sistémico de forma gradual (por ejemplo, 1 miligramo de prednisolona o su equivalente cada semana, ó 2,5 miligramos de prednisolona o su equivalente al mes). El esteroide oral se deberá reducir al mínimo nivel posible y quizás sustituir por completo el esteroide oral por budesonida inhalada.

Durante los primeros meses del cambio a los pacientes desde la administración sistémica de corticosteroides al tratamiento por inhalación, puede ser necesario reanudar la administración sistémica de corticosteroides durante períodos de estrés o en caso de emergencias (por ejemplo, infecciones graves, heridas, cirugía). Esto también es aplicable a pacientes que hayan recibido tratamientos prolongados con dosis altas de corticosteroides inhalados. También pueden tener alteraciones de la función córtico-suprarrenal, requiriendo cobertura con corticosteroides sistémicos durante etapas de estrés.

La recuperación de una función suprarrenal alterada puede tardar un tiempo considerable. Se deberá monitorizar regularmente la función de eje hipotálamo-pituitaria-córtico-suprarrenal.

Generalmente, el paciente puede experimentar un malestar inespecífico durante la retirada de los corticosteroides sistémicos, pese al mantenimiento o, incluso, mejoría, de la función respiratoria. Se deberá animar al paciente para que continúe con budesonida inhalada y abandonar los esteroides orales a menos que haya signos clínicos que pudieran indicar una insuficiencia suprarrenal.

Después de haber cambiado al paciente al tratamiento por inhalación, pueden manifestarse síntomas que habían sido suprimidos por el anterior tratamiento sistémico con glucocorticosteroides, por ejemplo rinitis alérgica, eccema alérgico, mialgias y artralgias. Para tratar estos síntomas se deberán administrar conjuntamente medicamentos adecuados.

La administración de budesonida inhalada no se debe interrumpir bruscamente.

Exacerbación de síntomas clínicos debida a infecciones agudas del tracto respiratorio:

Si los síntomas clínicos experimentan una exacerbación por infecciones agudas de las vías respiratorias, se deberá considerar el tratamiento con antibióticos adecuados. La dosis de budesonida se puede ajustar según se requiera y, en determinadas situaciones, puede estar indicado el tratamiento sistémico con glucocorticosteroides.

Si no mejoran los síntomas o el control adecuado del asma en un plazo de 14 días de tratamiento, se aconseja consultar al médico para reajustar la dosis o aclarar el procedimiento correcto de inhalación.

Precauciones para pacientes que cambien de Novopulm Novolizer 200 microgramos a Novopulm Novolizer 400 microgramos:

Los pacientes que no son capaces de producir una velocidad de flujo superior a 60 l/min y los niños necesitan una estrecha vigilancia cuando comienzan el tratamiento con la misma dosis pero cambian de Novopulm Novolizer 200 microgramos a Novopulm Novolizer 400 microgramos.

Este medicamento contiene lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

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

El metabolismo de budesonida está principalmente catalizado por el enzima CYP3A4. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, medicamentos que contienen cobicistat pueden, por lo tanto, aumentar varias veces la exposición sistémica de budesonida, ver sección 4.4. Puesto que no hay datos que apoyen una recomendación de dosis, la combinación debe ser evitada, 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. Si esto no es posible, el período entre tratamientos debe ser lo más prolongado posible y podría considerarse también una reducción de la dosis de budesonida.

Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesonida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesonida inhalada (dosis única de 1000 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de cuatro veces).

En mujeres tratadas con estrógenos y contraceptivos esteroideos se han observado concentraciones plasmáticas elevadas y efectos aumentados de corticosteroides, pero no se han observado ningún efecto con la administración concomitante de budesonida y contraceptivos orales a dosis bajas.

Ya que la función suprarrenal puede estar suprimida, la prueba de estimulación ACTH para el diagnóstico de insuficiencia pituitaria puede dar falsos resultados (valores bajos).

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

##### Embarazo

La mayoría de resultados provenientes de los estudios epidemiológicos y de los datos post-comercialización a nivel mundial, no han sido capaces de detectar un aumento del riesgo de los efectos adversos en el feto ni en los niños recién nacidos tras el uso de budesonida inhalada durante el embarazo. Es importante, tanto para la madre como para el feto, mantener un adecuado tratamiento del asma durante el embarazo.

Como con otros medicamentos administrados durante el embarazo, el beneficio de la administración de budesonida inhalada para la madre deberá de valorarse frente a los riesgos para el feto.



## Lactancia

Budesonida pasa a la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas no se esperan efectos en el lactante. Novopulm Novolizer 400 microgramos puede ser usado durante el periodo de lactancia.

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

En un estudio farmacocinético, la dosis diaria estimada en niños fue de 0,3% de la dosis materna diaria, para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática media en niños se estimó en 1/600 de las concentraciones observadas en plasma materno, asumiendo una biodisponibilidad oral completa en niños. Las concentraciones de budesonida en las muestras de plasma de niños fueron inferiores al límite de cuantificación.

En base a los datos de budesonida inhalada y al hecho de que budesonida presenta unas propiedades FC lineales dentro de los intervalos de dosis terapéutica tras las administraciones nasal, inhalada, oral y rectal, a la dosis terapéutica de budesonida, se puede anticipar que la exposición al lactante es baja.

## Fertilidad

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

Budesonida no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Los efectos adversos se indican a continuación clasificados por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy rara ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de Reacciones Adversas (RA) por Clasificación de Órganos del Sistema (COS) y Frecuencia

<b>COS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción Adversa</b>
<b>INFECCIONES E INFECCIONES</b>	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO</b>	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada como: Edema angioneurótico Reacción anafiláctica
<b>TRASTORNOS ENDOCRINOS</b>	Raras	Signos y síntomas de efectos corticosteroides sistémicos, como: Supresión suprarrenal y Retraso del crecimiento*
<b>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS</b>	Poco frecuentes	Depresión Ansiedad
	Raras	Agitación Nerviosismo Cambios del comportamiento

		Frecuencia no conocida	(predominantemente en niños) Alteraciones del sueño Hiperactividad psicomotriz Agresividad
<b>ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO</b>		Poco frecuentes	Temblor
<b>TRASTORNOS OCULARES</b>		Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Cataratas Visión borrosa (ver también sección 4.4) Glaucoma
<b>TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS</b>		Frecuentes  Raras	Ronquera Tos Irritación de garganta Broncoespasmo Disfonia Ronquera**
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>		Frecuentes	Irritación de la mucosa oral
<b>TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO</b>		Raras	Urticaria Rash Dermatitis Prurito Eritema Contusiones
<b>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b>		Poco frecuentes Muy raras	Espasmo muscular Reducción de la densidad ósea

\*Ver Población pediátrica a continuación

\*\* Rara en niños

Ocasionalmente, los signos o síntomas de los efectos adversos con glucocorticoides sistémicos pueden ocurrir con los glucocorticoides inhalados, probablemente dependiendo de la dosis, tiempo de exposición, exposición a corticosteroides previa o concomitante y de la sensibilidad individual.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han agrupado los ensayos clínicos con 13119 pacientes tratados con budesonida inhalada y 7278 pacientes con placebo. La frecuencia de ansiedad fue del 0,52% con budesonida inhalada y 0,63% con placebo; mientras que la depresión fue del 0,67% con la budesonida inhalada y del 1,15% con el placebo.

En los estudios controlados con placebo las cataratas fueron recogidas como poco frecuentes en el grupo de placebo.

Con frecuencia puede producirse leve irritación de la mucosa, acompañada de irritación en la garganta, ronquera y tos.

La susceptibilidad a infecciones puede estar aumentada. La capacidad de adaptación al estrés puede estar alterada.

Existe un aumento de riesgo de neumonía en pacientes recientemente diagnosticados de EPOC que inician tratamiento con corticosteroides inhalados. Sin embargo, una evaluación ponderada de 8 ensayos clínicos que reunían a 4643 pacientes con enfermedad EPOC tratados con budesonida y 3643 pacientes

aleatorizados a tratamientos sin ICS no demostraron aumento en el riesgo de padecer neumonía. Los resultados de 7 de los 8 ensayos han sido publicados en un meta-análisis.

La lactosa monohidrato contiene pequeñas cantidades de proteínas de leche y por tanto pueden causar reacciones alérgicas.

### **Población pediátrica**

Debido al riesgo en el retraso del crecimiento en la población pediátrica, el crecimiento debe 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 Humanos: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

Una sobredosis aguda con Novopulm Novolizer 400 microgramos, incluso en dosis excesivas, no se espera que sea un problema clínico.

A muy largo plazo se puede producir atrofia de la corteza suprarrenal. Pueden aparecer los efectos habituales con glucocorticosteroides, por ejemplo, incremento de la susceptibilidad a infecciones. La capacidad de adaptación al estrés puede estar alterada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalados; Glucocorticoides.

Código ATC: R03BA02

Budesonida es un glucocorticoide sintético. Tras la inhalación oral, tiene un efecto antiinflamatorio local sobre la mucosa bronquial.

Budesonida penetra en las membranas celulares y se une a una proteína receptora citoplásmica. Este complejo se introduce en el núcleo e induce allí la biosíntesis de proteínas específicas, tales como macrocortina (lipocortin). Los efectos similares a los hormonales se producen tras un determinado período de latencia (30-60 min) y dan como resultado la inhibición de la fosfolipasa A2. Asimismo, es posible que las dosis terapéuticamente eficaces de Budesonida (al igual que otros glucocorticoides antiinflamatorios) supriman la expresión de COX-2 inducida por las citoquinas.

Desde el punto de vista clínico, el efecto antiinflamatorio tiene como consecuencia, por ejemplo, una mejoría de síntomas tales como la disnea. Se reduce la hiperrespuesta del tracto bronquial a estímulos exógenos.

### Seguridad clínica

#### Crecimiento

En estudios a corto plazo se ha observado una pequeña y generalmente transitoria reducción del crecimiento, que suele ocurrir dentro del primer año de tratamiento. Los estudios observacionales a largo plazo sugieren que los niños y adolescentes tratados con corticosteroides inhalados en promedio alcanzan su estatura correspondiente de adulto. Sin embargo, en un estudio se encontró que los niños que habían sido

tratados con dosis altas de budesonida inhalada (400 microgramos diarios) durante un máximo de 6 años sin ajuste a la dosis efectiva más baja, eran en promedio 1,2 cm menor a su altura correspondiente de adultos que los tratados con placebo durante el mismo período. Consulte la sección 4.4 en relación al ajuste a la dosis efectiva más baja y sobre el control del crecimiento en niños.

### Población pediátrica

Se realizaron exámenes con lámpara de hendidura en 157 niños (de 5 a 16 años de edad), tratados con una dosis diaria media de 504 microgramos durante 3-6 años. Los resultados fueron comparados con 111 niños asmáticos de la misma edad. La budesonida inhalada no se relacionó con una mayor incidencia de catarata subcapsular posterior.

### Influencia sobre las concentraciones plasmáticas de cortisol

Estudios en voluntarios sanos con budesonida inhalada han demostrado que existe relación entre la dosis y las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol. A las dosis recomendadas, como se muestra en el test ACTH, la budesonida inhalada causa significativamente menos efectos en la función suprarrenal que 10 mg de prednisona.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen aproximadamente 30 minutos después de la inhalación. La biodisponibilidad sistémica tras la inhalación está por encima del 37% y la concentración en plasma humano tras la inhalación de una dosis única de 1600 microgramos es de 0,63 nmol/l.

El umbral de activación del inhalador de polvo (=Novolizer) que se debe vencer para que la inhalación sea eficaz se encuentra en flujos inspiratorios a través del inhalador de 35 - 50 l/min. Se demostró linealidad de dosis cuando se cambiaba de Budesonida Novolizer 200 microgramos a Budesonida Novolizer 400 microgramos a velocidades de flujo de 60 l/min en adelante. La dosis de partícula fina (partículas <5 µm) medida in vitro en el rango clínicamente relevante, es aproximadamente del 30 - 50 % relacionado con la dosis nominal. En sujetos sanos, aproximadamente el 20 - 30 % de la dosis medida de budesonida pasa a los pulmones. El resto se deposita en la boca, nariz y garganta, y una gran parte es deglutida.

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

La budesonida sufre un alto grado (aprox. 90%) de biotransformación de primer paso en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6β-hidroxibudesonida y 16 α-hidroxiprednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesonida. El metabolismo de budesonida está mediado principalmente por una subfamilia del citocromo p450, la CYP3A.

### 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 vida media terminal de budesonida tras la administración intravenosa oscila entre las 2 y 3 horas.

### Linealidad/ No linealidad

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

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

La budesonida presenta un aclaramiento sistémico de aproximadamente 0,5 l/min en niños asmáticos de 4 a 6 años de edad. Por kg de peso corporal, los niños poseen un aclaramiento que es aproximadamente un 50% mayor que en adultos. En niños asmáticos, la semivida terminal de budesonida después de la inhalación es de aproximadamente 2,3 horas. Esto es casi lo mismo que en adultos sanos.

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

Los datos preclínicos no han revelado riesgos especiales para el ser humano a las dosis terapéuticas, en base a estudios de toxicidad crónica, genotoxicidad y carcinogenia.

Los glucocorticosteroides, incluida la budesonida, han producido efectos teratogénicos en animales, incluyendo paladar hendido y anomalías esqueléticas. A dosis terapéuticas, se considera que es improbable que se produzcan efectos similares en el ser humano.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa monohidrato.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

- Medicamento (Budesonida en el cartucho, envasado en un contenedor)  
Periodo de validez antes de la apertura del contenedor: 3 años  
Periodo de validez después de la primera apertura del contenedor: 6 meses
- Dispositivo (inhalador de polvo =Novolizer)  
Periodo de validez antes de la primera utilización: 3 años  
Periodo de validez durante la utilización: 1 año

Nota: Se ha demostrado el funcionamiento del inhalador de polvo (=Novolizer) en ensayos para 2000 dosis medidas. Por lo tanto, se puede utilizar un máximo de 40 cartuchos que contengan 50 dosis ó 20 cartuchos que contengan 100 dosis con este dispositivo (durante un solo año) antes de sustituirlo.

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

Consérvese en el envase original. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Condiciones de conservación en uso: Mantener el dispositivo Novolizer perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 cartucho de acrilonitrilo-butadieno-estireno/polipropileno que contiene 50 ó 100 dosis medidas, equivalente a la cantidad de llenado de 0,545 ó 1,09 g de polvo envasado en un contenedor de polipropileno sellado por una lámina de aluminio.

1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo (boquilla de policarbonato e inhalador de polvo de copolímero de acrilnitrilbutadienoestireno, polioximetileno)

### Tamaños de envase:

#### **Envases originales de venta:**

1 cartucho conteniendo 50/100 dosis medidas y 1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo.

2 cartuchos conteniendo 100 dosis medidas cada uno y 1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo.

#### **Envases de recambio:**

1 cartucho conteniendo 50/100 dosis medidas.

2 cartuchos conteniendo 100 dosis medidas cada uno.

#### **Envases para el Hospital:**

(1 cartucho conteniendo 50 dosis medidas y 1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo) x 10.

(1 cartucho conteniendo 100 dosis medidas y 1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo) x 10.

#### **Envases de muestras:**

1 cartucho conteniendo 50 dosis medidas y 1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo.

1 cartucho conteniendo 100 dosis medidas y 1 Novolizer, dispositivo inhalador para polvo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13  
Irlanda

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

67.103

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

Fecha de la primera autorización: 10/10/2005

Fecha de la última revalidación: 12/04/2011

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022