



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BUDESONIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INHALATORIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios. Glucocorticoides.

Código ATC: R03BA02.

3.1. Farmacodinamia

La budesonida es un corticosteroide sintético con potente acción glucocorticoide y mínima actividad mineralocorticoide. Ejerce un marcado efecto antiinflamatorio a nivel bronquial a través de mecanismos aún no bien aclarados, pero que se presume involucran una acción inhibitoria sobre diversas células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) que intervienen en el proceso inflamatorio y en la respuesta inmune.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La budesonida administrada por vía inhalatoria oral es absorbida rápidamente por la mucosa y parénquima pulmonar.

Distribución

Tras la administración por vía inhalatoria, la budesonida se detecta rápidamente en sangre, lo que indica que el fármaco se absorbe de forma intacta a través del tracto respiratorio.

Biotransformación

Esta elevada concentración plasmática inicial también indica un mínimo metabolismo del medicamento en el pulmón. La semivida plasmática de la budesonida intacta es de $2,0 \pm 0,2$ horas, valor análogo al encontrado después de la administración intravenosa del fármaco ($2,8 \pm 1,1$ horas). La budesonida sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado mediante una biotransformación oxidativa y reductora dando lugar a dos metabolitos biológicamente inactivos, responsables de que la acción sistémica de la budesonida sea muy baja. La unión a proteínas plasmáticas es de un 88,0%.

Eliminación

Los estudios de eliminación realizados en humanos, administrando 3H-budesonida por vía inhalatoria, demuestran una excreción mayoritaria de radiactividad por vía urinaria (32%) y heces (15%).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los estudios de reproducción la budesonida en ratas y conejos con dosis subcutáneas equivalentes a 0.4 y 4 veces, respectivamente, la dosis máxima diaria recomendada por vía inhalatoria en seres humanos generó un aumento en el número de pérdidas fetales, bajo peso al nacer y anomalías esqueléticas. No se evidenciaron efectos adversos sobre la fertilidad. La budesonida induce los cambios característicos del tratamiento prolongado con corticosteroides, tales como retraso del crecimiento, inmunosupresión, alteraciones hepáticas y retención urinaria.

En los ensayos de carcinogenicidad se evidenciaron incrementos significativos en la incidencia de gliomas y tumores hepatocelulares en ratas. Las pruebas de mutagenicidad resultaron negativas.

4. INDICACIONES

Tratamiento del asma bronquial y enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, en pacientes que requieren de corticosteroides para lograr controlar los síntomas del broncoespasmo

5. POSOLOGIA

La dosificación debe individualizarse en función de las necesidades particulares de cada paciente, procurando siempre el empleo de la más baja dosis efectiva posible.

5.1. Dosis

Administración mediante dispositivo manual para inhalación oral

Adultos y niños (mayores de 12 años):

Dosis inicial de 200 - 400 mcg 2 cada 12 horas, con incrementos en caso necesario hasta lograr la respuesta deseada y sin exceder los 1600 mcg/día.

Mayores de 6 años:

Dosis inicial de 50 - 200 mcg 2 veces al día, con incrementos -en caso necesario- hasta lograr la respuesta deseada y sin exceder los 800 mcg/día.

Administración mediante nebulizador

Adultos y niños (mayores de 12 años):

Dosis Inicial: 1 a 2 mg al día.

Dosis mantenimiento: 1 a 4 mg al día.

Mayores de 6 meses a 12 años:

Dosis Inicial: 0,25 a 0,50 mg al día.

Dosis de mantenimiento: 0,25 a 2 mg al día.

Las dosis mayores de 1 mg deben dividirse en 2 administraciones al día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

Administración mediante dispositivo manual para inhalación oral

Adultos y niños (mayores de 12 años): 1600 mcg/día.

Mayores de 6 años: 800 mcg/día.

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal y/o hepática

No existe información disponible sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Como la budesonida se elimina principalmente a través de metabolismo hepático, en pacientes con insuficiencia podría ocurrir algún grado de acumulación plasmática. Se recomienda usar con precaución.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración mediante dispositivo manual para inhalación oral:

Cada producto tiene información relativa al modo de uso de su dispositivo dosificador particular. Al respecto, se debe leer el prospecto interno. Para la mayoría, por lo general, aplican las siguientes recomendaciones:

Agitar por algunos segundos el dispositivo dosificador para mezclar adecuadamente su contenido.

Cuando el inhalador sea nuevo o no se haya empleado por más de una semana se debe presionar o accionar el disparador una o dos veces al vacío antes de usarlo.

Expirar fuera del dispositivo, colocar la boquilla entre los dientes y apretar los labios. Presionar el disparador con firmeza para expeler el medicamento y al mismo tiempo inhalar de manera fuerte y profunda. Mantener la inhalación y retener el aliento por algunos segundos.

Retirar el inhalador de la boca y expirar lentamente.

Si está indicada otra dosis más, agitar el inhalador y repetir el procedimiento después de transcurridos 30 segundos de la administración anterior.

Finalizado el proceso, el paciente deberá enjuagarse bien la boca con agua, sin tragarla.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Administración mediante nebulizador:

Diluir la dosis a administrar con solución fisiológica hasta un volumen final de 2 - 4 ml y nebulizar dentro de un período de 30 minutos. Finalizado el proceso, el paciente deberá enjuagarse bien la boca con agua, sin tragarla.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Candidiasis orofaríngea.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Púrpura.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Angioedema.

Muy raras: Reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos

Raras: Retraso del crecimiento (en niños), supresión adrenal.

Frecuencia no conocida: Síntomas de hipocorticismo e hipercorticismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Aumentos de peso.

Raras: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresividad y cambios de humor (principalmente en niños).

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, insomnio.

Raras: Nerviosismo, agitación, depresión, alteraciones de conducta (en niños).

Frecuencia no conocida: Trastornos del sueño, ansiedad, hiperactividad, agresividad, cansancio, psicosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Cataratas, aumento de presión intraocular, glaucoma, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Dolor de oído.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Irritación nasal, ronquera tos.

Poco frecuentes: Infecciones respiratorias, faringitis, sinusitis, epistaxis.

Raras: Broncoespasmo.

Muy raras: Ulceración de la mucosa nasal, perforación del tabique nasal, disfonía.

Frecuencia no conocida: Anosmia, irritación de la garganta, sibilancias.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, urticaria, dermatitis, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello, hipertensión.

Muy raras: Reducción de la densidad mineral ósea.

Frecuencia no conocida: Fracturas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Síndrome gripal, fiebre.

Raras: Fatiga, reacción anafiláctica.

Frecuencia no conocida: Herpes simplex.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) pueden disminuir el metabolismo hepático de la budesonida y, como resultado, aumentar sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La budesonida por inhalación oral no debe usarse como tratamiento primario del estatus asmático u otros episodios agudos de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en los que son requeridas medidas intensivas.

El uso de corticosteroides inhalados, sobre todo en tratamientos con dosis elevadas y por tiempo prolongado, puede generar efectos sistémicos como: hipercorticismismo y supresión adrenal, predisposición a infecciones virales, bacterianas y micóticas (o al agravamiento de las mismas) por inmunosupresión, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, aumentos de la presión intraocular y glaucoma. Por ello, durante el tratamiento con este medicamento se debe prestar particular atención a cualquier manifestación precoz que sugiera la posibilidad de alguna de tales anomalías, a fin de establecer oportunamente las medidas clínicas pertinentes. Los pacientes (o sus familiares en el caso de niños) deben ser adecuadamente informados al respecto.

Una disminución rápida de la dosis de corticosteroides o la interrupción abrupta de un tratamiento prolongado puede dar lugar a una crisis suprarrenal aguda. Por ello, cuando esté justificada la suspensión o finalización de la terapia con budesonida por vía inhalatoria, se deberá reducir gradualmente la dosificación.

Se debe advertir a los pacientes (o a sus familiares en el caso de niños) el riesgo que implica la suspensión o interrupción brusca del tratamiento.

Se han reportado fatalidades por insuficiencia adrenal aguda en pacientes que son transferidos de un tratamiento con corticosteroides por vía oral a corticosteroides inhalados. Se postula que el funcionamiento adrenal deficitario generado tras la suspensión del corticosteroide sistémico y que por lo general requiere de varios meses para su recuperación plena, no logra ser eficientemente compensado por el corticosteroide inhalado debido a su menor biodisponibilidad sistémica. El riesgo es mayor en los pacientes que reciben dosis elevadas de corticosteroides sistémicos por tiempo prolongado. En tal sentido, se recomienda iniciar la terapia inhalatoria y, transcurridos 7 a 10 días, comenzar el retiro del corticosteroide sistémico de manera lenta y gradual con observación permanente de la condición del paciente y vigilancia del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal.

Durante el período de transferencia y posterior al mismo se debe considerar la posibilidad de insuficiencia adrenal en pacientes expuestos a estrés fisiológico (trauma, cirugía, infecciones -especialmente gastroenteritis- u otras condiciones asociadas a la pérdida de electrolitos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En algunos casos podría ser necesario re-instituir temporalmente la terapia sistémica. Así mismo, se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de condiciones previamente suprimidas por el corticosteroide sistémico, como: rinitis alérgica, conjuntivitis, eczema y artritis, entre otras.

Tras la dosificación de budesonida se pueden presentar episodios de broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y dificultad para respirar. Se debe advertir a los pacientes sobre tal posibilidad e instruirlos a suspender el uso de inmediato y notificar al médico si ello llegara a ocurrir. El paciente deberá ser evaluado y, en caso necesario, tratado con una terapia alterna.

Debido al efecto de los corticosteroides sobre la densidad mineral ósea, se recomienda precaución y vigilancia periódica en los pacientes con factores de riesgo de osteoporosis, en especial si reciben tratamiento prolongado con dosis elevadas.

El uso prolongado de budesonida por vía inhalatoria oral se ha asociado con el desarrollo de infecciones orofaríngeas por *Candida albicans* debidas a la deposición del medicamento. Por ello, se recomienda evaluación periódica de los pacientes ante dicha posibilidad y, así mismo, informarles la importancia de enjuagarse la boca con agua después de cada dosificación a objeto de minimizar el riesgo.

Los pacientes que reciben corticosteroides son más susceptibles que los individuos sanos a la posibilidad de infecciones. En pacientes que no han tenido varicela o sarampión, o que no han sido inmunizados, el desarrollo de estas infecciones podría resultar en casos graves y potencialmente fatales, por lo que debe evitarse en lo posible su contacto o proximidad con personas que las padecen. El producto no debe ser usado en pacientes con infecciones bacterianas, micóticas y/o virales sistémicas o localizadas que no estén adecuadamente controladas con fármacos antiinfecciosos.

Se debe instruir a los pacientes a informar de inmediato la ocurrencia de cualquier reacción o síntoma inusual durante el tratamiento; en especial: aumentos de peso, alteraciones de conducta, infecciones, trastornos visuales, empeoramiento de la condición clínica o manifestaciones alérgicas.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, historia de presión intraocular elevada, glaucoma o cataratas, en niños y en ancianos.

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.

Medicaciones concomitantes

Deberá evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ketoconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. algunos antimicóticos azoles, inhibidores de la proteasa del VIH y antibióticos macrólidos). Puede producirse candidiasis oral durante el tratamiento con corticosteroides inhalados. Esta infección puede necesitar tratamiento con terapia antifúngica adecuada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento

Efecto sobre el crecimiento

Se recomienda controlar regularmente la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se observa reducción de la velocidad de crecimiento, deberá reevaluarse el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroide inhalado, si es posible, hasta la dosis menor eficaz para controlar los síntomas del asma. Se deben sopesar cuidadosamente los beneficios del tratamiento con corticosteroides y los posibles riesgos de retraso del crecimiento. Además, se debe considerar si remitir al paciente a un especialista respiratorio pediátrico. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta disminución en la velocidad de crecimiento asociada con corticoides inhalados, incluyendo el impacto sobre la estatura final en la edad adulta. No se ha estudiado adecuadamente el potencial para alcanzar el crecimiento esperado al interrumpir el tratamiento con corticoides inhalados vía oral.

8.2. Embarazo

Aunque existe evidencia experimental de teratogénesis y fetotoxicidad asociada a la budesonida por vía sistémica, estudios clínicos prospectivos muestran que el uso por vía inhalatoria durante las primeras semanas de la gestación no incrementa la incidencia de malformaciones congénitas respecto a lo observado en los hijos de madres no expuestas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable

8.3. Lactancia

Aunque existe evidencia de excreción de budesonida en la leche materna, los estudios de farmacocinética han demostrado que tras su administración en dosis terapéuticas por vía inhalatoria las concentraciones detectadas en la leche son muy bajas y no representan un riesgo para el lactante. Aun así, se recomienda para su uso en la lactancia la valoración previa del balance beneficio/riesgo.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Infecciones bacterianas, fúngicas y/o virales sistémicas o localizadas no tratadas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Con la sobredosis aguda de budesonida por vía inhalatoria oral no cabe esperar que se presenten reacciones o problemas clínicos de consideración. La sobredosificación crónica, por el contrario, puede conducir a hipercorticismismo y supresión adrenal.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. DISPOSITIVO MANUAL PARA INHALACION ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalatoria oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

AGITE ANTES DE USAR

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. SUSPENSION PARA NEBULIZACION

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalatoria oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2017