

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	PULMICORT® 0,5 mg/mL (Budesonida)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión para nebulización
<b>Fortaleza:</b>	0,5 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 4 sobres de AL/Poliéster/PE con 5 ampolletas de PEBD con 2 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ASTRAZENECA U.K LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	ASTRAZENECA A.B, Södeltäje, Suecia. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-08-031-R01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de abril de 2008
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Budesonida micronizada	0,5 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Pulmicort suspensión para nebulizador está indicado para pacientes con:

Asma bronquial

Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en personas sin signos de insuficiencia respiratoria aguda

Pseudocrup muy grave (laringitis subglótica) en el que está indicada la hospitalización.

Esta forma farmacéutica es adecuada para pacientes que no pueden utilizar el aerosol de inhalación o Turbuhaler para la administración del producto médico.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la budesonida o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

## General

La budesonida no está destinada al alivio rápido de episodios agudos de asma donde se requiere un broncodilatador de acción corta. Se debe instruir a los pacientes a comunicarse con sus médicos si sienten que el efecto del tratamiento se disminuye en forma general, así que las inhalaciones repetidas debidas a ataques graves del asma no deben demorar el inicio de otra terapia importante. En el evento del deterioro agudo del tratamiento se debe complementar con un curso de esteroides orales durante un período corto.

## Transferencia de esteroides orales

Se necesita atención en pacientes que se transfieren de esteroides orales, ya que pueden permanecer en riesgo de alteración de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han requerido terapia con corticosteroides de emergencia a altas dosis o tratamiento prolongado con la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados también pueden estar en riesgo. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se exponen a estrés severo. Se debe considerar un tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o cirugía electiva.

Al cambiar de un tratamiento con corticoesteroides orales a Pulmicort, pueden reaparecer síntomas anteriores tales como dolor muscular y articular. En tales casos puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis del corticoesteroide oral. Si en casos aislados se presentan cansancio, cefalea, náuseas, vómito o síntomas similares, debe sospecharse de un efecto insuficiente del corticoesteroide.

## Efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados

Los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados pueden ocurrir particularmente a dosis altas, prescritas por períodos prolongados. Es mucho menos probable que ocurran estos efectos que con los corticosteroides orales. Posibles efectos sistémicos incluyen el Síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión suprarrenal, retardo del crecimiento en los niños y adolescentes, disminución en la densidad del mineral óseo, cataratas, glaucoma, y más raramente, una gama de efectos psicológicos y del comportamiento incluidos la hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (particularmente en los niños). Por lo tanto, es importante que la dosis inhalada de corticosteroides se haya titulado a la menor dosis a la cual se mantiene un control efectivo del asma.

El cambio de un tratamiento con un corticoesteroide sistémico a Pulmicort a veces revela la existencia de alergias, por ejemplo, rinitis y eccema, que antes eran controladas por el tratamiento sistémico.

## Uso concomitante de otros medicamentos

Debe evitarse el uso concomitante de ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH u otros inhibidores potentes del CYP3A4. Si esto no es posible, el período entre tratamientos debe ser lo más largo posible (ver también Interacciones).

## Broncoespasmo

Como con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir un broncoespasmo paradójico justo después de la administración. Si esto ocurre, se debe discontinuar el tratamiento con la budesonida inhalada, se debe evaluar al paciente e instituir un tratamiento alternativo, si fuera necesario.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

La disfunción hepática afecta la capacidad para eliminar los corticosteroides, llevando a una eliminación reducida y una exposición sistémica más elevada. Ponga atención a los posibles efectos colaterales sistémicos.

### Influencia en el crecimiento

Se recomienda vigilar regularmente el crecimiento de los niños y adolescentes que reciben un tratamiento a largo plazo con corticosteroides inhalados. Si el crecimiento está demorado, se debe evaluar la terapia con el fin de reducir la dosis del corticosteroide inhalado. Los beneficios del tratamiento con corticosteroides deben sopesarse con respecto a los posibles riesgos de inhibición del crecimiento. Además, se debe dar consideración a referir al paciente a un especialista respiratorio pediátrico.

### Candidiasis bucal

La candidiasis oral puede ocurrir durante la terapia con los corticosteroides inhalados. Esta infección puede requerir un tratamiento antimicótico apropiado, y en algunos pacientes puede ser necesaria la discontinuación del tratamiento (ver también sección Posología).

### Infecciones en las vías respiratorias

Es necesario tener especial precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o reposo, y en pacientes con infecciones fúngicas o virales en las vías respiratorias.

### Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluida la neumonía que requiere hospitalización, en los pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Hay alguna evidencia de un riesgo aumentado de neumonía con la dosis de esteroide en aumento, pero esto no se demuestra en forma concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente para las diferencias intraclase en la magnitud del riesgo de la neumonía entre los productos corticosteroides inhalados.

Los médicos deben mantener la vigilancia para el desarrollo posible de neumonía en pacientes con EPOC, ya que los aspectos clínicos de tales infecciones traslapan con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC.

Los factores de riesgo para la neumonía en pacientes con EPOC incluyen tabaquismo activo, edades mayores, bajo índice corporal y EPOC grave.

### Trastornos visuales

Puede haber reportes del trastorno visual con el uso de un corticosteroide sistémico y tópico. Si un paciente presenta con síntomas de visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar al paciente para ser referido al oftalmólogo para su evaluación de posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades infrecuentes tales como corioretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés), que se han reportado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

### Efectos indeseables:

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Infecciones por <i>Candida</i> en la cavidad oral y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC)
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Rara	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y demoradas* que incluyen sarpullido, dermatitis por contacto, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas
<b>Trastornos del sistema endocrino</b>	Rara	Signos y síntomas de los efectos corticosteroides sistémicos que incluyen la supresión suprarrenal y retardo del crecimiento**
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuente	Cataratas*** Visión borrosa (ver la sección Advertencias y precauciones especiales)
	Desconocido	Glaucoma
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco frecuente	Ansiedad, depresión
	Rara	Inquietud, nerviosismo, cambios en el comportamiento (predominantemente en niños)
	Desconocido	Trastornos del sueño, hiperactividad psicomotora, agresión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Poco frecuente	Tremor
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	Frecuente	Tos, irritación de la garganta
	Rara	Broncoespasmo, disfonía, ronquera
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Rara	Moretones
<b>Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo</b>	Poco frecuente	Espasmos musculares

---

\* Irritación de la piel facial, ver a continuación.

\*\* “Población pediátrica”, ver a continuación.

\*\*\* Ver “Trastornos oculares” a continuación.

Ocasionalmente, los signos o síntomas de los efectos colaterales del glucocorticoesteroide sistémico pueden ocurrir con los glucocorticoesteroides inhalados, que probablemente depende de la dosis, tiempo de exposición y la sensibilidad individual.

Trastornos del sistema inmunológico

La irritación de la piel facial, como ejemplo de una reacción de hipersensibilidad, ha ocurrido en algunos casos cuando se ha usado un nebulizador con mascarilla para la cara. Para evitar la irritación, se debe lavar la piel facial con agua después del uso de la mascarilla.

#### Infecciones e infestaciones

A causa del riesgo de infecciones por candida en la cavidad oral y la garganta, el paciente debe enjuagar la boca con agua después de cada dosis.

#### Trastornos oculares

También en estudios controlados con placebo, la catarata se notificó como un evento adverso poco frecuente en el grupo placebo.

#### Trastornos psiquiátricos

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

#### Población pediátrica

Debido al riesgo de retraso del crecimiento en la población pediátrica, el crecimiento debe controlarse regularmente, como se describe en la sección Advertencias y precauciones especiales.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de comercialización de un medicamento es importante, esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio de los medicamentos. Se solicita a los profesionales de la salud el reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

### **Posología y modo de administración:**

#### Dosis en asma bronquial

La dosis de la suspensión Pulmicort para nebulización es individual. Las dosis diarias de hasta 1 mg pueden aplicarse en una sola administración. Las dosis mayores deben dividirse en dos administraciones al día. Para los niños, la dosis máxima (2 mg por día) debe administrarse únicamente en caso de asma grave y durante un período limitado de tiempo. La dosis de mantenimiento debe ser la dosis efectiva más baja.

Inicialmente debe utilizarse la dosis siguiente:

Niños mayores de 6 meses: de 0.25 a 0.5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse hasta 1 mg al día.

Adultos: de 1 a 2 mg al día.

Para el tratamiento de mantenimiento:

Niños mayores de 6 meses: de 0.25 a 2 mg al día.

Adultos: de 0.5 a 4 mg al día. En los casos muy graves, la dosis puede aumentarse aún más.

En pacientes en los que se desee obtener un mayor efecto terapéutico, generalmente es preferible aumentar la dosis de Pulmicort en lugar de combinarlo con corticoesteroides orales a fin de limitar el riesgo de efectos secundarios sistémicos.

Pulmicort puede permitir la sustitución o reducción significativa de la dosis de glucocorticosteroides orales mientras mantiene el control del asma. Cuando se inicia la transferencia de esteroides orales a Pulmicort, el paciente debe estar en una fase relativamente estable. A continuación, se administra una dosis alta de Pulmicort en combinación con la dosis de esteroides orales utilizada anteriormente durante unos 10 días.

Después de eso, la dosis de esteroide oral debe reducirse gradualmente (por ejemplo, 2,5 miligramos de prednisolona o el equivalente cada mes) al nivel más bajo posible. En muchos casos, es posible sustituir completamente el esteroide oral con Pulmicort. Para más información sobre la retirada de corticosteroides, (ver sección Advertencias y precauciones especiales).

#### Tiempo de efecto en el asma bronquial

Después de la administración de una dosis única, el efecto normalmente se manifiesta en unas cuantas horas. El efecto terapéutico máximo se alcanza solamente después de varias semanas de tratamiento.

#### Dosificación en exacerbaciones de EPOC

Los pacientes deben ser tratados con dosis diarias de 4 a 8 mg de Pulmicort suspensión para nebulización, divididas en dos a cuatro administraciones, hasta que se logre una mejoría clínica, pero no por más de 10 días.

El uso de budesonida nebulizada no se ha evaluado en ensayos clínicos en pacientes con exacerbaciones de EPOC con insuficiencia respiratoria que requieran ventilación mecánica invasiva o ingreso en unidad de cuidados intensivos.

#### Tiempo para hacer efecto en las exacerbaciones de la EPOC

Tras la administración inhalada de Pulmicort suspensión para nebulización para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC, el tiempo para mejorar los síntomas es comparable a la administración de corticosteroides sistémicos.

#### Dosificación en pseudocroup

En lactantes y niños con pseudo crup, 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 obtener mejoría clínica.

Los niños que no saben respirar por la boquilla pueden utilizar una mascarilla.

#### Información general

##### Insuficiencia hepática o renal

Se carece de experiencia sobre el tratamiento en pacientes con disfunción hepática o renal. Ya que la budesonida se elimina principalmente por metabolismo hepático, es de esperarse que la exposición será mayor en pacientes con cirrosis hepática grave.

#### Tabla de dosificación

Dosis (mg)	Volumen de suspensión Pulmicort para nebulizador		
	0,125 mg/ml	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	2 ml	1 ml*	-

0.5	-	2 ml	-
0,75	-	3 ml	-
1	-	-	2 ml
1.5	-	-	3 ml
2	-	-	4 ml
4	-	-	8 ml

\* debe diluirse a 2 ml con solución salina al 0,9% o solución para nebulizador, ver Precauciones especiales de eliminación.

### Método de administración

Instrucciones para utilizar correctamente el nebulizador

Pulmicort en suspensión para nebulización es inhalado con la ayuda de un nebulizador tipo Jet equipado con una boquilla o una mascarilla adecuada.

Dado que la budesonida dada como Pulmicort en suspensión para nebulización se deposita en los pulmones con la ayuda de la inspiración, es importante que el paciente inhale con calma y con respiraciones uniformes a través de la boquilla del nebulizador.

Para minimizar el riesgo de infección por candida orofaríngea, el paciente debe enjuagarse la boca con agua después de inhalar.

NOTA! Es importante señalar al paciente/cuidador que debe lavarse la cara con agua después de usar la mascarilla para evitar irritación en la piel.

No se deben utilizar los nebulizadores ultrasónicos, debido a que entregan una dosis de budesonida muy baja al paciente.

El nebulizador y la compresora (unidad de la hélice) deben ajustarse para que la mayoría de las gotas entregadas estén en el rango de 3 a 5 micras.

Un estudio *in-vitro* ha demostrado que los nebulizadores de los tipos: Pari Inhalerboy, Pari Master y Aiolos entregan dosis comparables de budesonida.

La cantidad de budesonida entregada a un paciente varía entre el 11 y el 22 % de la cantidad administrada en el nebulizador, y depende de factores tales como

Tiempo de nebulización

Volumen de llenado

Desempeño técnico de la compresora (unidad de la hélice) y del nebulizador - volumen tidal del (de la) paciente - uso de mascarilla o boquilla.

El flujo de aire a través del nebulizador es también importante. El nebulizador debe conectarse a un compresor con un flujo de aire adecuado (de 5 a 8 litros por minuto) y el volumen de llenado debe ser de 2 a 4 ml. La dosis disponible para niños pequeños se maximiza mediante el uso de una mascarilla de muy buen ajuste a la cara.

La unidad de dosis única debe agitarse cuidadosamente, antes de abrirse.

Se debe limpiar la cámara del nebulizador después de cada administración. Lavar la cámara y boquilla o mascarilla con agua tibia del grifo usando un detergente suave.

Enjuagar completamente y secar la cámara al conectarla al compresor o entrada de aire. También debe revisar las instrucciones del fabricante.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El metabolismo de budesonida se media primordialmente por CYP3A4. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH, pueden, por lo tanto, aumentar varias veces la exposición sistémica a la budesonida (ver sección ). Esta combinación debe evitarse ya que no hay datos que permitan recomendar una determinada dosis. Si esto es imposible, el intervalo entre las administraciones del ketoconazol y de la budesonida debe ser lo más largo posible. También debe contemplarse una disminución de la dosis de budesonida.

Los datos limitados sobre esta interacción para la budesonida inhalada de alta dosis indican que pueden ocurrir aumentos marcados en los niveles plasmáticos (como promedio, de cuatro veces) si se administra itraconazol 200 mg una vez al día concomitantemente con budesonida inhalada (dosis única de 1,000 µg).

Se han observado concentraciones plasmáticas aumentadas de los corticosteroides y sus efectos en mujeres tratadas con estrógenos y esteroides anticonceptivos, pero no se ha observado efecto con budesonida y la administración concomitante de anticonceptivos orales de dosis bajas combinadas.

Debido a que la función suprarrenal puede estar suprimida, una prueba de estimulación de ACTH (Hormona adrenocorticotropa, por sus siglas en inglés) para diagnosticar insuficiencia pituitaria podría mostrar un resultado falso (valores bajos).

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

La mayoría de los resultados de estudios epidemiológicos prospectivos y de datos mundiales posteriores a la comercialización no han podido detectar un mayor riesgo de efectos adversos para el feto y el recién nacido debido al uso de budesonida inhalada durante el embarazo. Es importante tanto para el feto como para la madre mantener un tratamiento adecuado para el 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.

Los estudios en animales han demostrado que los glucocorticosteroides pueden provocar malformaciones (ver Datos preclínicos de seguridad), pero estos efectos no se consideran relevantes con la dosis recomendada para el ser humano.

Los estudios en animales también han revelado que la administración prenatal de un exceso de glucocorticoides puede contribuir a elevar el riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, de enfermedad cardiovascular a la edad adulta, de alteraciones permanentes de la densidad de los receptores de glucocorticoides, y del metabolismo y el comportamiento de los neurotransmisores, con exposiciones inferiores a las producidas por dosis teratogénas.

Durante el embarazo, el objetivo debe ser administrar la dosis mínima de budesonida que sea eficaz, tomando en cuenta el riesgo de deterioro del asma.

#### **Lactancia**

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de Pulmicort no se prevén efectos sobre el lactante, ya que la exposición sistémica en el lactante es insignificante. Pulmicort se puede usar durante la lactancia.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Pulmicort no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Sobredosis:**



No se prevé que una sobredosis aguda de Pulmicort en suspensión para nebulización, incluso muy alta, pueda causar problemas clínicos. Cuando se utilizan dosis altas de manera crónica, pueden tener lugar efectos glucocorticoides sistémicos tales como hipercortisolismo y depresión suprarrenal.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: R03BA02

Grupo farmacoterapéutico: R: Sistema respiratorio; R03:Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias; R03B: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, Inhalatorios; R03BA: Glucocorticoides.

#### Mecanismo de acción

La budesonida es un glucocorticosteroide con un potente efecto antiinflamatorio local.

No se conoce el mecanismo de acción preciso de los glucocorticoides en el tratamiento del asma. Es probable que revistan importancia sus efectos antiinflamatorios tales como la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios y la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por las citocinas. La actividad de la budesonida, medida según su afinidad por los receptores de glucocorticoides, es aproximadamente 15 veces mayor que la de la prednisolona.

#### Eficacia clínica

La budesonida ha mostrado efectos antiinflamatorios que se manifiestan con una disminución de la obstrucción bronquial en las fases inmediata y retrasada de la reacción alérgica. En pacientes hiperreactivos, la budesonida reduce la actividad de la histamina y la metacolina en las vías respiratorias de los pacientes hiperreactivos.

Los estudios han demostrado que cuanto más pronto se inicie el tratamiento con la budesonida después de la aparición del asma, mejor será la función pulmonar.

#### Seguridad clínica

##### Influencia en la concentración plasmática de cortisol

Se observó una supresión dosis-dependiente del cortisol plasmático y urinario en estudios en voluntarios sanos con Pulmicort Turbuhaler. Con las dosis recomendadas, Pulmicort Turbuhaler produce un efecto en la función suprarrenal significativamente menor que 10 mg de prednisona, según las pruebas de estimulación con ACTH.

##### Población pediátrica

##### Eficacia clínica – Asma

La eficacia de Pulmicort suspensión para nebulización se ha evaluado en una gran cantidad de estudios, y se ha demostrado que Pulmicort suspensión para nebulización es efectiva tanto en adultos como en niños, como medicación una o dos veces diarias para el tratamiento profiláctico del asma persistente. Algunos ejemplos de estudios representativos se presentan a continuación.

En niños mayores de 3 años no se han detectado efectos sistémicos con dosis de hasta 400 microgramos al día. Con un rango de dosis de 400 a 800 microgramos al día pueden presentarse signos bioquímicos de un efecto sistémico. Con dosis diarias superiores a 800 mg tales signos son frecuentes. Esta información se aplica a Pulmicort administrado tanto en aerosol para inhalación como en polvo para inhalación.

Aunque tanto el asma en sí como los corticoesteroides inhalados pueden provocar un retraso del crecimiento, datos limitados de estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de

los niños y adolescentes tratados con la budesonida inhalada alcanzan finalmente la estatura prevista a la edad adulta. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria del crecimiento (de aproximadamente 1 cm), generalmente durante el primer año de tratamiento.

#### Asma inducida por el ejercicio

La terapia de inhalación con budesonida es eficaz para prevenir el asma inducido por el esfuerzo.

#### Exacerbaciones clínicas de la EPOC

Varios estudios sobre budesonida nebulizada, 4-8 mg/día han demostrado tratar eficazmente las exacerbaciones de la EPOC.

La eficacia de la budesonida se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado y comparativo en 78 pacientes hospitalizados con exacerbaciones agudas de la EPOC en dos grupos paralelos que recibieron budesonida nebulizada (n=37) 4 mg/día (2 mg dos veces al día) o infusión intravenosa de prednisolona 120—180 mg/día (n=41) durante 7-14 días. Los pacientes tratados con budesonida nebulizada o prednisolona mostraron mejoras similares en el VEF1, SpO2 (saturación medida por oximetría de pulso) y síntomas (*COPD Assessment Test*<sup>TM</sup> (CAT).

En un estudio simple ciego, controlado, aleatorizado y multicéntrico en el que participaron 471 pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC, los pacientes fueron tratados con budesonida nebulizada 6 mg/día (2 mg tres veces/día); o metilprednisolona inyectada por vía intravenosa (40 mg/día) durante 10 días. La eficacia clínica de la budesonida nebulizada en comparación con la metilprednisolona sistémica medida por VEF1, PaCO2 y síntomas (CAT) fue comparable, mientras que la PaO2 mejoró más en el grupo de metilprednisolona.

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 199 pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC, los pacientes fueron tratados con budesonida nebulizada 8 mg/día (2 mg cuatro veces al día (n=71) o 30 mg de prednisolona oral cada 12 horas (n=62) o placebo (n=66) durante 3 días. La mejoría en el VEF1 post-broncodilatador comparado con placebo fue de 0,10 L para budesonida y 0,16 L para prednisolona; la diferencia entre los tratamientos activos no fue estadísticamente significativa. La proporción de pacientes que presentaron mejoría clínica en el VEF1 post-broncodilatador de al menos 0,15 L fue mayor en el grupo de budesonida nebulizada (34%) y en el grupo de prednisolona (48%) que en el grupo placebo (18%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos tratamientos activos versus placebo ( $p < 0.05$ ) pero no entre los tratamientos activos.

#### Eficacia clínica — crup

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

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

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

las 2 horas en pacientes con una puntuación inicial de los síntomas de crup por encima de 3. Además se produjo una reducción del 33% en el tiempo de hospitalización.

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

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

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Absorción

En los adultos, la disponibilidad sistémica de budesonida después de la administración de Pulmicort suspensión para nebulización por medio de un nebulizador a chorro (Jet) es aproximadamente el 15% de la dosis nominal y del 40% al 70% de la dosis entregada a los pacientes. Una fracción menor del fármaco disponible sistémicamente viene del medicamento tragado. La concentración plasmática máxima, que ocurre alrededor de 10 a 30 minutos después del inicio de la nebulización es de aproximadamente 4 nmol/L después de una dosis única de 2 mg.

##### Distribución

La budesonida tiene un volumen de distribución de aproximadamente 3 L/kg. El promedio de unión a proteínas plasmáticas es del 85 -90%.

##### Biotransformación

La budesonida se somete a un amplio grado (~ 90%) de biotransformación en el primer paso por el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los principales metabolitos, 6β-hidroxi budesonida y 16αhidroxi prednisolona, es inferior al 1% de la de la budesonida. El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por CYP3A, una subfamilia del citocromo P450.

##### Eliminación

Los metabolitos se eliminan en forma intacta o conjugada principalmente a través de los riñones. No se ha detectado budesonida intacta en la orina. La budesonida muestra una alta depuración sistémica (aproximadamente 1.2 litros/min) y su vida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es de 2-3 horas en promedio. La farmacocinética de la budesonida es proporcional a la dosis dentro de los límites terapéuticos.

##### Linealidad/no linealidad

La cinética de la budesonida es proporcional a la dosis a dosis clínicamente relevantes.

##### Relación (s) farmacocinética/farmacodinámica

## Población pediátrica

La budesonida tiene un aclaramiento sistémico de aproximadamente 0.5 L/min en niños asmáticos de 4-6 años. Por su peso corporal en kg, los niños tienen un aclaramiento que es aproximadamente un 50% mayor que en los adultos. La vida media terminal de budesonida después de inhalación es aproximadamente 2.3 horas en los niños asmáticos. Esto es aproximadamente lo mismo que en adultos sanos. En los niños asmáticos de 4-6 años, la disponibilidad sistémica de budesonida después de la administración de Pulmicort suspensión para nebulizador vía un nebulizador a chorro (Pari LC Jet Plus® con compresor Pari Master®) es aproximadamente el 6% de la dosis nominal y el 26% de la dosis entregada a los pacientes. La disponibilidad sistémica en niños es alrededor de la mitad de aquella en los adultos sanos. La concentración máxima plasmática, que ocurre aproximadamente 20 minutos después del inicio de la nebulización, es aproximadamente 2.4 nmol/L en niños asmáticos de 4-6 años, después de una dosis de 1 mg.

La exposición (C<sub>máx</sub> y ABC) de la budesonida siguiendo la administración de una única dosis de 1 mg por nebulización a niños de 4-6 años es comparable a aquel en adultos sanos dados la misma dosis entregada por el mismo sistema nebulizador.

Se desconoce la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a la budesonida podría aumentar en los pacientes con insuficiencia hepática.

## Datos preclínicos de seguridad

En estudios de toxicidad, la budesonida provocó únicamente los efectos esperados de los glucocorticoides.

La budesonida no ha exhibido efectos genotóxicos.

En estudios sobre la reproducción en animales, se demostró que los corticoesteroides como la budesonida provocan malformaciones (palatosquisis, malformaciones del esqueleto); sin embargo, estos resultados experimentales obtenidos en animales no parecen revestir importancia alguna para el ser humano al usar las dosis recomendadas.

## **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Pulmicort suspensión para nebulizador se puede mezclar con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) y/o con solución para nebulizador que contenga terbutalina, salbutamol, fenoterol, acetilcisteína, cromoglicato de sodio o bromuro de ipratropio. La mezcla debe usarse dentro de los 30 minutos.

Cualquier medicamento o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2023.