

Neumotex® Nebu

Budesonide

Suspensión para nebulizar

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA



FÓRMULA

Cada 100 ml contiene: Budesonide 0,100 g. Excipientes: sorbato de potasio, propilenglicol, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, polisorbato 80, agua purificada. Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Glucocorticoide inhalatorio. Antiinflamatorio y antialérgico de las vías respiratorias. Código ATC: R03BA02.

INDICACIONES

Neumotex® Nebu contiene Budesonide, corticosteroide potente no halogenado, para su uso en el asma bronquial, donde el uso de un inhalador presurizado o formulación en polvo seco es insatisfactorio o inapropiado.

Neumotex® Nebu se encuentra indicado en el tratamiento de mantenimiento profiláctico en pacientes asmáticos adultos y niños mayores de 3 meses de edad. Neumotex® Nebu también se recomienda para su uso en bebés y niños mayores de 3 meses, con crup por laringotraqueobronquitis aguda.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Budesonide es un glucocorticoide que posee una elevada acción antiinflamatoria local, con una baja incidencia y baja severidad de efectos adversos a diferencia de los que se ven con los glucocorticoideos orales.

Efecto antiinflamatorio tópico

No se conoce completamente el mecanismo de acción exacto de los glucocorticoideos en el tratamiento del asma. Probablemente sean importantes las acciones antiinflamatorias, tales como la inhibición de la liberación del mediador inflamatorio y la inhibición de las respuestas inmunes mediadas por la citoquina. Un estudio clínico en pacientes asmáticos en el que se comparó la administración de Budesonide por vía oral y por vía inhalatoria, a dosis calculadas para alcanzar una biodisponibilidad sistémica similar, evidenció de forma estadísticamente significativa la eficacia de Budesonide inhalado frente a placebo, mientras que comparando con budesonide administrado por vía oral no se hallaron diferencias significativas. Por lo tanto, el efecto terapéutico de las dosis convencionales de Budesonide inhalado puede explicarse en gran medida por su acción directa sobre el tracto respiratorio.

En un estudio de provocación pretratamiento con Budesonide de 4 semanas de duración se ha demostrado una reducción de la broncoconstricción en la reacción asmática inmediata y tardía.

Iniciación del efecto

Después de la administración de una dosis oral de Budesonide inhalado, se logra una mejor función pulmonar en pocas horas. Se ha demostrado una mejoría en la función respiratoria con el uso terapéutico de Budesonide inhalado vía oral en

los 2 días siguientes al inicio del tratamiento, sin embargo el máximo efecto es alcanzado dentro de las 4 semanas del uso.

Reactividad de las vías aéreas

El Budesonide también ha demostrado que disminuye la reactividad a la histamina y metacolina de las vías aéreas en pacientes hipereactivos.

Asma inducida por ejercicio físico

El tratamiento con Budesonide inhalado ha sido eficaz en la prevención del asma inducido por el ejercicio.

Crecimiento

Los estudios a largo plazo muestran que niños y adolescentes tratados con Budesonide inhalado alcanzan finalmente su altura correspondiente de adulto. Sin embargo, se ha observado una disminución inicial leve y transitoria en el crecimiento (de aproximadamente 1 cm), que generalmente se produce durante el primer año de tratamiento.

Farmacocinética

Alrededor del 90% de la fracción de Budesonide deglutido sufre inactivación de primer paso hepático. El Budesonide sufre un alto grado de biotransformación en el hígado dando lugar a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoidea de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesonide y 16 α -hidroxiprednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por el Budesonide. El metabolismo del Budesonide está mediado principalmente por una subfamilia del citocromo P450, la CYP3A4.

En un estudio, en el que se administró 100 mg de ketoconazol dos veces al día, se observó que produce un aumento de los niveles plasmáticos del Budesonide oral administrado concomitantemente (dosis única de 10 mg) en promedio, en 7 a 8 veces. La información acerca de esta interacción con el Budesonide inhalado es desconocida, pero se pueden esperar marcados aumentos en los niveles plasmáticos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pautas de dosificación: Neumotex® Nebu se debe administrar con nebulizadores adecuados. La dosis administrada al paciente varía según el equipo de nebulización utilizado. El tiempo de nebulización y la dosis administrada depende del caudal, el volumen de la cámara de nebulización y el volumen de relleno. Debe ser empleada una tasa de flujo de aire de 6 a 8 litros por minuto a través del dispositivo. Un volumen de llenado adecuado para la mayoría de los nebulizadores es de 2 - 4 ml. La dosis de Neumotex® Nebu se debe ajustar a la necesidad del individuo. La dosis debe ser reducida al mínimo necesario para mantener buen control del asma. La dosis más alta (2 mg por día) para niños menores de 12 años sólo se debe considerar en niños con asma grave y durante períodos limitados.

Asma bronquial

Iniciación de la terapia

Quando el tratamiento es iniciado, durante períodos de asma severa y mientras se reduce o discontinúan los glucocorticoideos orales, la dosis recomendada de Neumotex® Nebu es:

Adultos (incluyendo ancianos) y niños de 12 años de edad o mayores: por lo general 1 - 2 mg (16 - 32 gotas) dos veces al día. En casos severos la dosis puede ser posteriormente aumentada.

Niños de 3 meses a 12 años de edad: 0,5 - 1 mg (8 a 16 gotas) dos veces al día.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento debe ser individualizada y debe ser la dosis mínima que

mantenga al paciente libre de síntomas.

Adultos (incluyendo ancianos) y niños de 12 años de edad o mayores: 0,5 - 1 mg (8 a 16 gotas) dos veces al día.

Niños de 3 meses a 12 años de edad: 0,25 - 0,5 mg (4 a 8 gotas) dos veces al día.

Pacientes que mantienen la terapia con glucocorticoideos orales

Neumotex® Nebu puede permitir la sustitución o la reducción significativa en la dosificación de glucocorticosteroides orales manteniendo el control del asma.

Para más información sobre la discontinuación de los corticosteroides orales, ver sección de Advertencias y precauciones.

Quando se desea un efecto terapéutico mayor, especialmente en aquellos pacientes sin secreciones importantes de moco en las vías respiratorias, se recomienda un aumento de la dosis de Neumotex® Nebu, en lugar de un tratamiento combinado con corticoides orales, debido al menor riesgo de efectos sistémicos.

Crup - laringotraqueobronquitis aguda

En los bebés y los niños con crup, la dosis habitual es de 2 mg (32 gotas) de Budesonide nebulizado. Esta dosis se administra una sola vez o en dos dosis de 1 mg separadas por 30 minutos.

Instrucciones para el uso correcto de Neumotex® Nebu

Técnica de administración:

Neumotex® Nebu se administra mediante un nebulizador, utilizando máscara buconasal o aplicador bucal.

Para el uso correcto y seguro de este medicamento deben seguirse ordenadamente las siguientes instrucciones:

- lavar cuidadosamente la ampolla o el recipiente del nebulizador con agua caliente y escurrir los restos de agua en su interior.
- agitar el frasco gotero e introducir en la ampolla o recipiente del nebulizador la cantidad de gotas de Neumotex® Nebu que se nebulizarán.
- agregar gotas de solución fisiológica estéril según el siguiente esquema:

| Gotas de Neumotex® Nebu | Gotas de solución fisiológica estéril a agregar |
|-------------------------|---|
| 4 | 35 |
| 8 | 30 |
| 16 | 20 |
| 32 | - |

El agregado de solución fisiológica estéril tiene por objeto asegurar el volumen ideal (aproximadamente 2 ml) para realizar la nebulización. En este volumen, el tiempo de nebulización hasta agotar el contenido de la ampolla o recipiente del nebulizador es de 10 a 12 minutos. Los nebulizadores ultrasónicos pueden requerir una cantidad mayor de solución fisiológica.

• Conectar el nebulizador, aplicar la máscara o introducir la boquilla en la boca y respirar un poco más profundo que lo habitual, tomar aire por la boca y expulsarlo por boca y nariz. Si se percibe cansancio apagar el nebulizador y reiniciar la aplicación tras breve intervalo de 2 ó 3 minutos.

• La nebulización termina cuando se agota el contenido de la ampolla o recipiente. Lavarlos cuidadosamente hasta su próximo uso.

La dosis inhalada depende de varios factores: duración de la inhalación, volumen de líquido a nebulizar, características del inhalador, relación inspiratoria/espíra y capacidad inspiratoria del paciente, utilización de máscara facial o boquilla. Para maximizar la dosis inhalada se recomienda no usar nebulizador ultrasónico, inhalar

de 10 a 15 minutos, usar un volumen de entre 2 y 4 ml (por ejemplo si se cubre la dosis con 1 ml del producto, se puede completar con 1 ml de solución fisiológica), usar un nebulizador de 6-8 litros por minuto, y en niños pequeños usar máscara hermética.

Sólo se puede diluir con solución fisiológica.

Si queda suspensión en el contenedor del nebulizador, desechar.

Nota: Es importante instruir al paciente para que:

Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada nebulizador.

Se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis prescrita para disminuir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

Se lave la cara tras haber utilizado la máscara facial para prevenir irritaciones.

Mantenga limpio el nebulizador de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad al Budesonide o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

Se prestará especial precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar y en pacientes con infecciones virales de la vía aérea.

Pacientes no dependientes de esteroides:

El efecto terapéutico usualmente se alcanza dentro de 10 días. Pacientes con excesiva secreción de moco bronquial se les puede adicionar inicialmente un régimen corto (aproximadamente dos semanas) de corticosteroides orales. Luego de un régimen de corticoides orales, la terapia solamente con Budesonide inhalado debe ser suficiente.

Pacientes dependientes de esteroides:

Quando se inicia la rotación de esteroides orales a inhalatorios los pacientes deben encontrarse en una fase relativamente estable. Quando eso suceda, Budesonide inhalado se debe administrar en combinación con la dosis de esteroides orales previamente utilizada, durante aproximadamente 10 días.

Luego del inicio, la dosis de esteroides orales debe ser reducida gradualmente al nivel más bajo posible. En muchos casos es posible sustituir completamente el tratamiento oral por el inhalatorio.

Durante la rotación de la terapia oral a la inhalatoria, se puede experimentar generalmente una actividad esteroidea sistémica baja, que puede dar lugar a la aparición de síntomas alérgicos o artríticos como rinitis, eczema y dolor muscular y articular. Por estas condiciones se debe iniciar un tratamiento específico.

Raramente, puede sospecharse un efecto glucocorticoide insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, es necesario en ocasiones un incremento temporal de la dosis de corticoides orales.

Al igual que con otros inhaladores, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias, luego de la dosis. Si se produce reacciones severas el tratamiento debe ser reevaluado y si es necesario instituir un tratamiento alternativo.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados, sobre todo superiores a las dosis recomendadas, puede resultar en una supresión de la función suprarrenal clínicamente significativa. Durante situaciones de estrés grave o intervenciones quirúrgicas programadas, deberá considerarse el tratamiento adicional con corticoides sistémicos.

Pueden producirse efectos sistémicos con el uso corticoesteroides inhalados, particularmente con dosis altas prescritas durante períodos prolongados. La

probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Es importante, por lo tanto, que la dosis de corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja a la que se mantenga un control eficaz del asma.

Se recomienda llevar a cabo un control regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una disminución de la velocidad de crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado, si es posible, a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma. Además, debe considerarse referir al paciente a un neumonólogo pediatra.

Budesonide no está indicado para el alivio rápido de los episodios agudos de asma, para lo cual se necesita un fármaco broncodilatador inhalado de acción corta. Si los pacientes encuentran ineficaz la terapia con broncodilatadores de acción corta o necesitan mayor número de inhalaciones que lo habitual, deben buscar atención médica. En esta situación se debe considerar la necesidad de un aumento en la terapia habitual, por ejemplo, dosis mayores de Budesonide inhalado o la adición de un agonista beta de acción prolongada o glucocorticoides orales.

La reducción de la función hepática puede afectar la eliminación de los glucocorticoides. El clearance plasmático después de una dosis intravenosa de Budesonide sin embargo, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. Después de la ingestión oral la disponibilidad sistémica del Budesonide se incrementó en pacientes con función hepática comprometida debido a la disminución del metabolismo de primer paso. La relevancia clínica de esto en el tratamiento es desconocido, ya que no existen datos de Budesonide inhalado, pero los niveles plasmáticos aumentan y por lo tanto se pueden esperar un mayor riesgo de efectos adversos sistémicos.

Los estudios *in vivo* han mostrado que la administración oral de ketoconazol e itraconazol, inhibidores conocidos de la actividad CYP3A4 en el hígado y mucosa intestinal, puede causar un aumento de la exposición sistémica al Budesonide. El tratamiento concomitante con ketoconazol e itraconazol u otro inhibidor potencial de la CYP3A4 debe ser evitado (ver apartado Interacciones medicamentosas). Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración de los fármacos que interactúan debe ser tan largo como sea posible. También se debe considerar una reducción en la dosis de Budesonide.

La cámara de nebulización se debe limpiar después de cada administración. Lave la cámara de inhalación del nebulizador y la boquilla o la mascarilla facial en agua caliente con un detergente suave. Enjuague bien y seque, antes de conectar la cámara de nebulización a la entrada del compresor o entrada de aire.

Interacciones medicamentosas

El metabolismo de Budesonide es principalmente mediado por el CYP3A4, una de las enzimas del sistema de citocromo P450. Inhibidores de esta enzima, por ejemplo ketoconazol e itraconazol, puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica al Budesonide. Es probable que otros potentes inhibidores del CYP3A4 aumenten notablemente los niveles plasmáticos de Budesonide.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La toxicidad aguda del Budesonide es baja y del mismo orden de magnitud y tipo que la de los glucocorticoides de referencia estudiados (dipropionato de bedometasona, acetónido de flucinolona).

Los resultados de los estudios de toxicidad subaguda y crónica mostraron que los

efectos sistémicos del Budesonide, por ejemplo disminución del incremento de peso corporal y atrofia de los tejidos linfoides y de la corteza suprarrenal, son menos graves o similares a los observados tras la administración de otros glucocorticoides. En un estudio de carcinogénesis en ratas macho se observó una incidencia incrementada de gliomas cerebrales que no se pudo verificar en un segundo estudio repetido, en el que la incidencia de gliomas no se diferenció en ninguno de los grupos de tratamiento activo (Budesonide, prednisona, acetónido de triamcinolona) y en los grupos control.

Las anomalías hepáticas (neoplasias hepatocelulares primarias), halladas en ratas macho en el estudio de carcinogénesis inicial, se observaron en el segundo estudio con el Budesonide al igual que con los otros glucocorticoides de referencia. Estos efectos están probablemente más relacionados con un efecto sobre el receptor, representando así un efecto de clase.

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

Efectos teratogénicos

En estudios de reproducción en animales se ha demostrado que los corticoides como el Budesonide inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales no parecen ser relevantes en el hombre a las dosis recomendadas.

Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoide, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica.

No se ha encontrado teratogenia asociada al Budesonide inhalado en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones. Es probable que esto no sea relevante para humanos tratados con las dosis recomendadas, pero la terapia con Budesonide inhalado debe reevaluarse periódicamente y mantenerse a la dosis mínima eficaz.

Embarazo

La administración de Budesonide durante el embarazo requiere que los beneficios para la madre sean mayores que el riesgo para el feto. Se debe dar preferencia a los glucocorticoides inhalatorios sobre los glucocorticoides de administración oral, debido a los menores efectos sistémicos que se observan con las dosis necesarias para lograr respuestas pulmonares similares.

Lactancia

El Budesonide se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de Budesonide inhalado no se prevé efectos sobre el lactante. Budesonide inhalado puede utilizarse durante la lactancia.

Uso pediátrico

Se debe hacer un seguimiento de rutina (por ejemplo, mediante estadiometría) para controlar el crecimiento de aquellos pacientes pediátricos que estén recibiendo cualquier glucocorticoide inhalatorio. Habrá que comparar los efectos potenciales que un tratamiento prolongado podría tener sobre el ritmo del crecimiento con los beneficios clínicos obtenidos, teniendo en cuenta, además, los riesgos y beneficios de las terapias alternativas. Para minimizar los efectos sistémicos de cualquier glucocorticoide inhalatorio siempre se debe buscar la mínima dosis efectiva para cada paciente.

Uso geriátrico

En estudios clínicos realizados con Budesonide en pacientes de 65 años o más, no se detectaron diferencias con los pacientes más jóvenes en cuanto a la seguridad y efectividad de la droga.

En general, se debe tener cautela al seleccionar la dosis de los pacientes mayores, comenzando en general por la menor dosis posible. La posología debe tener presente el hecho de que en estos pacientes existe una mayor frecuencia de trastornos hepáticos, renales o cardíacos y de enfermedades concomitantes o incluso de terapias concurrentes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El Budesonide inhalatorio no afecta la habilidad para conducir y operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de ensayos clínicos, reportes de literatura y experiencia poscomercialización sugieren que pueden producirse las siguientes reacciones adversas:

| | |
|-------------------------------------|--|
| Frecuente (>1/100, <1/10) | Irritación leve de la garganta. Infecciones orofaríngeas por candida. Ronquera. Tos. |
| Raros (>1/10000, <1/1000) | Nerviosismo, inquietud, depresión, trastornos del comportamiento. Reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía incluyendo rash, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema, broncoespasmo y reacciones anafilácticas. Hematomas cutáneos. |

La infección candidiásica de la orofaringe es debido a la deposición del fármaco. Aseorar a los pacientes de enjuagarse la boca con agua luego de cada dosis, lo cual minimizará los riesgos.

Se ha descrito también: infecciones respiratorias, faringitis, sinusitis, estridor, dispepsia, gastroenteritis, náuseas, dolor abdominal, sequedad bucal, vómitos, diarrea, síncope, aumento de peso, fracturas, migraña, hipertensión, migraña, disfonía, hiperkinesia, equimosis, epistaxis, púrpura, insomnio, anorexia, labilidad emocional, infecciones, linfadenopatías cervicales, conjuntivitis, dolor de oídos, alteraciones del gusto, rash, eczema, rash pustular, prurito, cefalea, síndrome gripal, dolor, dolor de espalda, dolor de pecho, fatiga, fiebre, dolor de cuello. Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico.

Los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados pueden producirse especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con corticosteroides por vía inhalatoria que con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. El efecto es probablemente dependiente de la dosis, tiempo de exposición, la exposición concomitante y previa de esteroides, y la sensibilidad individual.

En algunos casos se ha producido irritación de la piel facial, cuando se ha utilizado un nebulizador con una mascarilla facial. Para prevenir la irritación, la piel del rostro debe ser lavada con agua después del uso de la mascarilla.

SOBREDOSIFICACIÓN

El riesgo de sufrir efectos tóxicos agudos tras una sobredosis con Neumotex® Nebu es potencialmente bajo. Luego de la inhalación de dosis excesivas de la droga por un corto periodo de tiempo puede presentarse supresión del eje hipotálamo-hipofisopararrenal. Si dicha sobredosis se prolongara, conduciría a la aparición de signos clínicos de hipercorticismo y puede producir un efecto depresor sobre el eje hipofisis suprarrenal. Estos síntomas desaparecerán con la interrupción del tratamiento, que deberá ser progresivo.

Durante la experiencia de comercialización de Budesonide, se observó que los pacientes con sobredosis agudas de Budesonide inhalado permanecieron asintomáticos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix S.A.: 0800-333-3532.

CONSERVACIÓN

Mantener en lugar fresco o en heladera.

PRESENTACIÓN

Se presenta en envases con 20 ml de suspensión para nebulizar.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 43.966.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica
0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes."

Fecha de última revisión: Octubre/2011.

