

## BUTIBEL AEROSOL

MATHER COMPANY

### Budesonida

Aerosol para inhalación.

- Fco, aerosol x 10mL. para 200 dosis.

Venta Bajo Receta Médica  
Vía inhalatoria bucofaringea

### FORMULA

Cada dosis contiene:  
Budesonida 20 mcg.

### ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio corticoesteroideo local inhalatorio.  
Antiasmático.

### INDICACIONES

Afecciones obstructivas de las vías respiratorias como el asma bronquial, bronquitis crónica obstructiva en donde una terapia corticoidea están indicadas.

### ACCION FARMACOLOGICA

Budesonida es un corticoesteroide no halogenado que se administra por inhalación. Se absorbe en mínima proporción por la mucosa respiratoria y por su rápida inactivación hepática presenta pocos efectos sistémicos. Budesonida reduce la inflamación bronquial.

En el asma bronquial crónica, los corticoesteroides inhalados tienen varios sitios de acción: el efecto principal es reducir la inflamación crónica de las vías aéreas en asmáticos. La potente acción antiinflamatoria puede deberse a una inhibición de la secreción de los factores de crecimiento activados por el endotelio y otras citoquinas producidas por linfocitos, eosinófilos, macrófagos, fibroblastos y mastocitos.

Los resultados son: decrecimiento de la llegada y/o acumulación de las células inflamatorias dentro de las paredes bronquiales, en parte debido también a la inhibición de la adhesión al endotelio y los tejidos.

Asimismo, disminuyen la permeabilidad tisular por vasoconstricción e inhibición directa de la contracción de las células endoteliales, inhiben la secreción de moco en

las vías aéreas, posiblemente por acción directa sobre las células glandulares

submucosas y por acción indirecta, reducen la secreción de mediadores estimulantes de la producción de moco por lo cual disminuye la cantidad de moco y la viscosidad de éste.

Del mismo modo, bloquea en los bronquios de los asmáticos la respuesta inflamatoria tardía a los alérgenos inhalados y reduce en el tiempo la respuesta a

desencadenantes inespecíficos como el ejercicio físico.

La disminución de la inflamación, del edema y de la producción de esputo lleva a una disminución de la hiperreactividad de las vías aéreas a los estímulos alérgicos directos o indirectos.

### FARMACOCINÉTICA:

Después de la administración del aerosol, aproximadamente el 10-25 % de la dosis liberada es depositada en las vías aéreas. La vida media es de aproximadamente 120 minutos.

Luego de la resorción pulmonar, la Budesonida es rápidamente metabolizada en el hígado a compuestos prácticamente desprovistos de actividad glucocorticoide; la fracción absorbida es eliminada en las heces o metabolizada en el hígado, después de la resorción digestiva en compuestos inactivos una pequeña cantidad se elimina con la orina.

### POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Dosis usual:

Niños mayores de 12 años, adultos y ancianos: 1 ó 2 dosis, 2 veces al día (de 400 mcg a 800 mcg).

Dosis máxima: 1600 mcg por día (hasta 8 dosis) en casos de asma severa.

Niños entre 7 y 12 años: 1 dosis, 1 vez al día ó 2 veces al día si fuera necesario (de 200 mcg a 400 mcg).

Dosis máxima: 800 mcg por día (2 dosis, 2 veces por día) en casos de asma severa.

Niños entre 6 meses y 7 años: 1 dosis, 1 vez al día ó 2 veces al día si fuese necesario (de 200 mcg a 400 mcg).

Dosis máxima: 400 mcg por día (hasta 2 dosis).

### CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en pacientes con osteoporosis, tuberculosis, infecciones virales o fúngicas e hipersensibilidad de los componentes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Es muy importante la higiene del adaptador bucal.

Lea atentamente información al paciente. Higiene del inhalador.

Se necesita especial cuidado en pacientes con tuberculosis pulmonar inactiva, infecciones fúngicas y virales en las vías respiratorias.

Pacientes no-esteroideos dependientes: El efecto terapéutico es alcanzado generalmente dentro de los 10 días. En pacientes con secreción mucosa excesiva en los bronquios, puede ser tratado inicialmente con un

corto régimen oral adicional de corticoide (2 semanas aproximadamente).

Pacientes esteroideos dependientes: Cuando se comienza el transpaso de un esteroide oral a un aerosol, el paciente debería estar en una fase relativamente estable. Una dosis alta de Budesonida es dada en combinación con el esteroide oral previamente usado por aproximadamente 10 días. Luego de esto la dosis oral deberá ser reducida gradualmente (como por ejemplo 2,5 miligramos de prednisolona o el equivalente cada mes) al nivel más bajo posible. En muchos casos, es posible sustituir completamente Budesonida aerosol por el esteroide oral.

NOTA: Durante la transferencia de la terapia oral a budesonida aerosol, se experimenta comúnmente una baja de la acción sistémica del esteroide, la cual puede resultar en la aparición de síntomas alérgicos o artríticos como rinitis, eczema y dolor muscular y articular. Se deberá iniciar un tratamiento específico por estas condiciones. Durante el retiro del tratamiento con esteroide oral los pacientes pueden sentirse mal pero en una forma no muy específica, aún siendo mantenida o mejorada la función respiratoria. Los pacientes deberán ser alentados a continuar con terapia de budesonida mientras se retira el esteroide oral, a menos que haya evidencia clínica que indique lo contrario.

Las exacerbaciones agudas de asma pueden necesitar un incremento en la dosis de budesonida o un tratamiento adicional por un corto período de un corticoide oral y/o un antibiótico si hay una infección. Se debe recomendar al paciente el uso de un inhalador broncodilatador de acción inmediata como medicamento de emergencia para aliviar síntomas agudos de asma.

Los pacientes que han sido previamente dependientes de esteroideos orales pueden, como resultado de una terapia sistémica prolongada de esteroides experimentar los efectos de empeoramiento de la función suprarrenal. La recuperación puede llevar un tiempo considerable luego de cesar la terapia esteroide oral, por lo tanto pacientes dependientes de esteroides orales transferidos a budesonida pueden permanecer en riesgo de empeoramiento de la función suprarrenal por algún tiempo considerable. En estas circunstancias funciones HPA axis deberán ser monitoreadas regularmente. Un tratamiento prolongado con altas dosis de corticoide por

vía inhalatoria, particularmente mayores que las dosis recomendadas, puede resultar en una supresión adrenal clínicamente significativa.

Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticosteroides por vía inhalatoria, particularmente en dosis altas prescritas por períodos prolongados. Estos efectos son menores que los ocurridos con corticoides orales. Posibles efectos sistémicos incluyen supresión adrenal, retardado en el crecimiento en niños y adolescentes, decrecimiento en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto es muy importante que la dosis de corticoides por vía inhalatoria sea dosificada con la dosis más baja efectiva para el control del asma.

Se recomienda que la altura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoides por vía inhalatoria sea regularmente monitoreada. Si el crecimiento se retarda, la terapia deberá ser revisada con el objetivo de reducir la dosis del corticoide por vía inhalatoria, si es posible, a la dosis más baja en la que un efectivo control del asma es mantenido. Además, se debe considerar el referir al paciente a un médico pediátrico especialista en vías respiratorias.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se conocen interacciones clínicas de relevancia con anti-asmáticos.

Debe evitarse la combinación con el ketoconazol. Dado que se carece de datos para proporcionar recomendaciones de dosis, esta combinación debe evitarse. Si esto no fuera posible el intervalo de tiempo entre la administración de ketoconazol y Budesonida debe ser tan prolongado como sea posible. Debe considerarse también una disminución de la dosis de Budesonida. Otros potentes inhibidores de CYP3A4 ocasionan probablemente un marcado aumento de los niveles plasmáticos de Budesonida.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio: debido al uso crónico de dosis mayores a las recomendadas, pueden verse afectados estudios de función adrenal, glucosa en sangre u orina, estado hematológico, osteocálcico sérico.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: estudios de carcinogénesis demostraron un aumento en la producción de gliomas y tumores hepatocelulares en ratas. No se han encontrado evidencias de mutagenicidad.

El efecto sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en animales en los niveles de dosis más altas, se observa una disminución de la viabilidad y del incremento de peso prenatal.

Embarazo: los estudios han demostrado que la droga ejerce efectos teratogénicos o embriogénicos en animales, sin embargo no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas.

Debe evitarse la administración de Budesonida durante el embarazo a menos que existan razones de fuerza mayor. Si el tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo es inevitable, es conveniente administrarlos por inhalación, ya que poseen efectos sistémicos menores en comparación con dosis anti-asmáticas equipotentes de glucocorticoides orales.

Se puede presentar hipoadrenalismo en niños cuyas madres recibieron glucocorticoides durante el embarazo. Se debe observar atentamente a tales niños.

Lactancia: se desconoce si Budesonida es excretada a través de la leche materna. Debido a que otros glucocorticoides son excretados por esta vía se debe tener precaución cuando se administre Budesonida durante la lactancia.

Uso Pediátrico: no se ha establecido la seguridad ni eficacia de Budesonida en niños menores de 6 años. Se ha demostrado que los glucocorticoides orales causan supresión del crecimiento en niños y adolescentes con el uso prolongado. Si se sospecha que un niño o adolescente que recibe cualquier glucocorticoide presenta una supresión del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de que sea particularmente sensible a este efecto de los glucocorticoides (ver Precauciones).

Ancianos: no se han documentado que existan problemas que limiten el uso de este medicamento en este grupo etario.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Leve irritación en la garganta y ronquera. Han sido reportadas infecciones orofaríngeas por Cándida. Se recomienda aconsejar al paciente limpiarse la boca con agua luego de cada administración. En la mayoría de los casos esta condición responde a terapia tópica antifúngica sin discontinuar el tratamiento. En raros casos se presentan reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y angioedema.

Como con otras terapias por inhalación, el potencial para bron-

coespasmos paradójicos deberá ser tenido en mente. Si esto ocurre, el tratamiento deberá ser discontinuado inmediatamente y si es necesario se deberá comenzar un tratamiento alternativo. Los broncoespasmos paradójicos responden a un broncodilatador por inhalación de acción rápida y deberán ser tratados inmediatamente.

Pueden ocurrir efectos sistémicos por corticoides inhalados, particularmente en altas dosis prescritas por prolongados períodos de tiempo. Esto puede incluir supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decrecimiento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

#### **SOBREDOSIFICACION**

No se describen casos de sobredosificación aguda en las formas de administración bronquial.

En la administración crónica de dosis altas puede inducir una depresión hipofiso-suprarrenal con signos de hipercorticismo. Los síntomas desaparecen luego de la suspensión del tratamiento que debe ser progresiva. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

En Paraguay –En caso de sobredosis acudir al centro de toxicología sito en gral. Santos / t.mongelos – Telef:221-418

#### **INFORMACION AL PACIENTE**

SU INHALADOR DE DOSIS MEDIDA ESTÁ CAMBIANDO PARA PROTEGER LA CAPA DE OZONO

El Cloro Fluoro Carbono (CFC) es un gas propelente utilizado en los inhaladores de dosis medida (MDI) usados para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los CFC son gases que agotan la capa de ozono. La protección de dicha capa es fundamental para mantener la vida futura en nuestro planeta. Pues esta nos protege de la radiación ultravioleta del sol, la cual en exceso puede provocar cáncer de piel, cataratas, deficiencias inmunológicas en personas y animales y tiene efecto negativo en el ecosistema.

El CFC no es un medicamento. Es solo el gas que impulsa la dosis del medicamento dentro del aparato respiratorio. Actualmente en el mundo los CFCs están siendo reemplazados por otro gas propelente llamado HidroFluoro Alcano (HFA), el cual tampoco es un medica-

mento, pero cumple la misma función que el CFC, sin dañar la capa de ozono.

Los pacientes percibirán que los inhaladores con HFA son mas suaves y cálidos y tienen un sabor y olor diferente. Los nuevos inhaladores que contienen HFA, requieren que se limpie el actuador con mayor frecuencia. Si bien estos son diferentes son igual de eficaces.

#### INSTRUCCIONES DE LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL INHALADOR

El inhalador debe limpiarse cada semana. Esto es muy importante porque la boquilla plástica puede bloquearse.

Si se requiere usar el inhalador antes de que la boquilla esté completamente seca, sacudir la misma para eliminar cualquier residuo de agua e insertar el envase metálico.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION

"Conservar a temperatura ambiente entre 15°C -30 °C, protegido de la luz solar".

Autorizado en Paraguay por M.S.P. y B.S  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

EL ENVASE NO DEBE SER PERFORADO O ARROJADO AL FUEGO AUN CUANDO ESTE APARENTEMENTE VACIO.

Fabricado por DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (B1605CYC) Munro - Provincia de Buenos Aires. Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garín, Argentina.

Director Técnico: José Luis Tombazzi, Farmacéutico.

Servicio de atención al usuario: 4756-5436

Para: MATHER COMPANY SRL 14 de julio 1.283 c/ Via Ferrea - Asunción, Paraguay

Teléfono: 021 203.846

www.mathercompany.com.py

Director Técnico: Carlos A. Clari -Químico Farmacéutico.

Reg. Prof. N° 737

### BUTIBEL SPRAY NASAL

MATHER COMPANY

#### Budesonida

##### Spray nasal

- Caja x 1 fco. amp. c/ valvula dispensadora x 10mL. para 200 dosis.

#### FÓRMULA:

Cada dosis contiene:

Budesonida..... 100 mcg.  
Excipientes .....c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antialérgico. Antiinflamatorio. Glucocorticoide de acción tópica sobre la mucosa nasal y senos paranasales.

#### INDICACIONES:

-Rinitis perenne.  
-Rinitis estacional.  
-Tratamiento de los pólipos nasales.  
-Rinitis vasomotora en pacientes que no responden al tratamiento convencional (antihistamínicos) y en la recurrencia postquirúrgica de los pólipos nasales.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Budesonida es un corticoesteroide de acción local que ejerce una acción anti-inflamatoria marcada sobre la mucosa nasal.

Luego de la administración nasal, la Budesonida inhibe la IgE y los mastocitos mediadores de la reacción alérgica temprana.

Del mismo modo inhibe la migración de las células inflamatorias en los tejidos nasales (la fase tardía de la reacción alérgica) lo cual puede jugar un rol significativo en la patología de la Rinitis crónica.

Durante la fase tardía de la reacción alérgica los eosinófilos, neutrófilos, basófilos y los monocitos producen mediadores que son la causa de la reaparición de los síntomas nasales. Budesonida inhibe estas reacciones.

Farmacocinética: Budesonida es escasamente absorbida por la mucosa nasal, una pequeña porción de la droga administrada es ingerida.

La porción absorbida e ingerida es rápidamente metabolizada en el hígado a compuestos inactivos. El tiempo del pico de la concentración plasmática es de 1 hora.

La vida media es de 2 horas y el tiempo para obtener el máximo beneficio terapéutico es de 2-3 días hasta las 3 semanas en algunos pacientes.

Se elimina principalmente con las heces, una cantidad mínima con la orina.

#### POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACION. Y MODO DE EMPLEO: /

Niños de 6 a 12 años: 1 pulsación en cada fosa nasal una vez por día.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Inicial: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez por día, en un mismo momento o repartidas, 1 aplicación en cada fosa nasal por la mañana y otra por la tarde (400 mcg totales por día). Esta dosis se mantiene hasta alcanzar la respuesta deseada

(si luego de 3 semanas no se alcanzó, discontinuar el tratamiento).

Mantenimiento: La dosis de mantenimiento se obtiene disminuyendo progresivamente (cada 2-4 semanas) la dosis hasta encontrar la mínima dosis efectiva (la anterior a la reaparición de los síntomas). Si en un tratamiento crónico se hace imposible la disminución de la dosis inicial, puede ser conveniente cambiar de terapia.

#### MODO DE EMPLEO DEL SPRAY NASAL:

1. Agitar el frasco antes de usarlo.
2. Sonarse suavemente la nariz para despejar las fosas nasales.
3. Llevar la cabeza hacia atrás, introducir el aplicador en una de las fosas nasales y comprimir el otro lado de la nariz con un dedo para impedir el paso de aire.
4. Inspirar suave y profundamente con la boca cerrada y durante la inspiración de aire, accionar la válvula dosificadora del spray, mediante compresión con los dedos pulgar (sobre la base) e índice y medio en la parte superior. Así este libera una dosis de medicamento. Retener el aire unos instantes y sacar el adaptador nasal.
5. Expulsar suavemente el aire. Si es necesario aplicar una segunda dosis con igual procedimiento.
6. Repetir todo el procedimiento para aplicar en la otra fosa nasal.

#### Importante:

Cuando utilice el envase por primera vez, accione 2 ó 3 veces la válvula dosificadora para completar su llenado y obtener una dosis completa.

#### Instrucciones para la limpieza:

Para el perfecto funcionamiento y dosificación del spray es importante higienizar la válvula después de su uso todos los días o cada dos días. Para ello retirar la válvula y lavarla bajo agua caliente, dejar secar y colocar nuevamente en el envase, con la tapa protectora.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

#### ADVERTENCIAS:

Los niños que reciben drogas inmunosupresoras son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, en niños que reciben inmunosupresores o adultos que reciben dosis inmunosupresoras de cor-

ticoides pueden tener un curso más severo.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente con dosis elevadas durante períodos prolongados. Existe una posibilidad mucho menor que estos efectos ocurran con el tratamiento por inhalación que con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen la supresión de las funciones suprarrenales, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Se recomienda que la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados se controle regularmente.

Los beneficios de la terapia con corticosteroide y los posibles riesgos de la supresión del crecimiento se deben considerar cuidadosamente.

Estudios clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides inhalados pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos.

En estos estudios la reducción en la velocidad de crecimiento promedio fue aproximadamente de 1 cm por año (0,3 a 1,8 cm por año) y parece estar relacionada con la dosis y duración de la exposición. Este efecto ha sido observado en ausencia de evidencia por laboratorio de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, sugiriendo que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible que algunos test comunmente utilizados de función del eje mencionado. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociada a corticoide inhalado, incluyendo la talla final en el adulto. El potencial para realizar "catch-up" luego de discontinuar el tratamiento con corticoide inhalado no ha sido adecuadamente estudiado".

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se describen interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos administrados simultáneamente. El ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo P450 3A, puede incrementar la concentración plasmática de Budesonida durante la administración conjunta. Se desconoce el significado clínico de esta observación, pero debe mantenerse precaución. Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

Estudios de carcinogénesis demostraron un aumento en la producción de gliomas y tumores hepatocelulares en ratas. No se han encontrado evidencias de mutagenicidad. El efecto sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en animales en los niveles de dosis más altas, se observa una disminución de la viabilidad y del incremento de peso prenatal.

Embarazo:

Los estudios han demostrado que la droga ejerce efectos teratogénicos o embriogénicos en animales, sin embargo no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Debe evitarse la administración de Budesonida durante el embarazo a menos que existan razones de fuerza mayor.

Se puede presentar hipoadrenalismo en niños cuyas madres recibieron glucocorticoides durante el embarazo. Se debe observar atentamente a tales niños.

Lactancia:

Se desconoce si Budesonida es excretada a través de la leche materna. Debido a que otros glucocorticoides son excretados por esta vía se debe tener precaución cuando se administre Budesonida durante la lactancia.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad ni eficacia de Budesonida en niños menores de 6 años. Se ha demostrado que los glucocorticoides orales causan supresión del crecimiento en niños y adolescentes con el uso prolongado. Si se sospecha que un niño o adolescente que recibe cualquier glucocorticoide presenta una supresión del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de que sea particularmente sensible a este efecto de los glucocorticoides (ver Advertencias).

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas derivadas del uso local de Budesonida más comunes están relacionadas con síntomas de irritación de las membranas mucosas.

- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria, dermatitis de contacto, angioedema.

- Epistaxis, perforación del tabique nasal, ulceración de la membrana mucosa.

Incidencia mayor del 1 %:

Respiratorias: Irritación de las mucosas de acuerdo a la vía de administración (bronquial o nasal), faringitis, aumento de la tos.

Digestivas: Sequedad de boca, dispepsia.

Incidencia menor del 1 %:

Respiratorias: Candidiasis, ronquera, jadeo.

De los sentidos: Reducción del sentido del olfato y del gusto.

Digestivos: Náuseas.

Piel y faneras: Edema facial, rash, prurito, herpes simple.

Incidencia menor del 1 %, de causa desconocida descrita sólo en literatura:

Respiratorias: Disnea.

Sistema Nervioso: Nerviosismo.

Piel y faneras: Alopecia.

Musculosqueléticas: Mialgia, artralgia.