



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3054-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000064-22-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000064-22-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. en representación de CIPLA LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GADONIDA y nombre/s genérico/s BUDESONIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR S.A., representante del laboratorio CIPLA LIMITED .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 25/02/2022 08:39:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 25/02/2022 08:39:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/02/2022 08:39:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/02/2022 08:39:18.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000064-22-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 12:07:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO INFORMACION PARA PACIENTES

GADONIDA®

BUDESONIDA 1 mg/ 2 ml

Suspensión para inhalación

Venta bajo receta

Industria India

Vía de administración: inhalatoria

COMPOSICIÓN

Cada ampolla GADONIDA® 1 mg/2ml contiene:

Budesonida.....1,0 mg

Excipientes:

Polisorbato 80.....0,4 mg.

Cloruro de sodio.....17,0 mg.

Edetato disódico.....0,2 mg

Citrato de sodio dihidrato.....1,0 mg

Ácido cítrico monohidrato0,612 mg

Agua para inyección.....c.s.p 2 ml.

Solo para inhalación.

No ingerir.

Utilice GADONIDA® únicamente con un nebulizador neumático que esté conectado a un compresor de aire. No lo use con un nebulizador ultrasónico

- Lea esta Información para el paciente antes de que su hijo comience a utilizarla y cada vez que le prescriban una nueva receta.
- Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza el diálogo que mantenga con su médico sobre la afección o el tratamiento médico de su hijo.
- Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a su hijo. En ocasiones, se recetan medicamentos para afecciones distintas de las enumeradas en el folleto de información para el paciente. No use GADONIDA® para una afección para la que no fue recetada. No suministre GADONIDA® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causarle daños.
- Este folleto de información para el paciente resume la información más importante sobre GADONIDA®. Si desea obtener más información, consulte con su médico.

1. ¿Qué es BUDESONIDA SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN y para que se usa?

GADONIDA[®], es un medicamento corticosteroide inhalado. GADONIDA[®], es un medicamento para el mantenimiento a largo plazo que se utiliza para controlar y prevenir los síntomas del asma en niños de 12 meses a 8 años.

Los corticosteroides inhalados ayudan a disminuir la inflamación en los pulmones. La inflamación de los pulmones puede provocar síntomas de asma. GADONIDA[®] contribuye a reducir la hinchazón y la inflamación en los pulmones y a mantener abiertas las vías respiratorias para reducir los síntomas del asma.

GADONIDA[®] no trata los síntomas repentinos (sibilancias, tos, dificultad para respirar y dolor u opresión en el pecho) de un ataque de asma. Lleve siempre consigo un medicamento agonista beta2 de acción rápida (inhalador de rescate) para tratar los síntomas repentinos. Si su hijo no tiene un broncodilatador inhalado de acción rápida, pídale a su médico que le recete uno.

Se desconoce si GADONIDA[®] es segura o eficaz en niños menores de 12 meses o mayores de 8 años.

2. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar GADONIDA[®] y durante el tratamiento?

No use GADONIDA[®]:

- para tratar síntomas repentinos de asma
- si su hijo es alérgico a la budesonida o a cualquiera de los ingredientes de GADONIDA[®]. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes de GADONIDA[®].

¿Qué debo decirle a mi médico antes de usar GADONIDA[®]?

Antes de que su hijo use GADONIDA[®], informe a su médico si su hijo:

- tiene alergia. Consulte la sección “No use Budesonida, suspensión para inhalación”. Hay una lista completa de los ingredientes de la GADONIDA[®] al final de este prospecto.
- tiene o ha tenido varicela o sarampión recientemente, o ha estado cerca de alguien con varicela o sarampión recientemente.
- tiene o ha tenido tuberculosis del tracto respiratorio.
- tiene determinados tipos de infecciones que no han sido tratadas, entre ellas:
 - infecciones fúngicas
 - infecciones bacterianas
 - infecciones virales
 - infecciones parasitarias
 - infección por herpes simple ocular

GADONIDA[®] puede no ser adecuada para niños que han tenido alguno de estos tipos de infecciones.

- tiene una densidad mineral ósea disminuida (fuerza ósea). Su hijo corre el riesgo de sufrir una disminución de la densidad mineral ósea si:
 - está inactivo durante un largo período de tiempo
 - tiene antecedentes familiares de osteoporosis

- no come bien (malnutrición)
- toma medicinas que ocasionan pérdida de densidad mineral ósea (tales como anticonvulsivos o corticosteroides) por períodos prolongados
- tienen problemas oculares tales como hipertensión ocular, glaucoma o cataratas.
- tiene problemas hepáticos
- está planeando someterse a una cirugía.
- tiene alguna otra afección médica

Embarazo y lactancia

Antes de que su hijo use GADONIDA, informe a su médico si su hijo:

- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si GADONIDA® producirá daños en el feto.
- está amamantando o planea amamantar. GADONIDA® puede pasar a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si usará GADONIDA® o si amamantará.

¿Puedo tomar GADONIDA® con otros medicamentos?

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma su hijo, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

El uso de la GADONIDA® junto con determinados medicamentos puede interactuar entre sí y causar efectos secundarios. En especial, informe a su médico si su hijo toma:

- corticosteroides
- anticonvulsivos
- medicamentos que inhiben el sistema inmunológico (inmunosupresores)
- ketoconazol
- ciertos medicamentos que pueden afectar la forma en que su hígado descompone los medicamentos

Pídale a su médico una lista de estos medicamentos, en caso de tener dudas.

Conozca los medicamentos que toma su hijo. Mantenga una lista de ellos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando su hijo reciba un nuevo medicamento.

3. ¿Cómo debo usar GADONIDA®?

- Use GADONIDA® exactamente según lo prescrito por su médico. Su hijo debe usar GADONIDA® en forma regular para que el tratamiento sea efectivo.
- GADONIDA® se presenta en tres concentraciones. Su médico le ha recetado la concentración más adecuada para su hijo.
- No deje de usar GADONIDA® y no cambie la dosis de GADONIDA® de su hijo sin hablar con su médico.
- GADONIDA® es solo para uso inhalado. Use GADONIDA® con un nebulizador neumático conectado a un compresor de aire configurado con una boquilla o máscara. No utilice un nebulizador ultrasónico para administrar GADONIDA®.
- No mezcle la GADONIDA® con otros medicamentos para nebulización. Si su hijo usa otro medicamento por inhalación para tratar el asma, hable con su médico para obtener instrucciones sobre cuándo usar el otro medicamento.
- Puede producirse una mejora en el control de los síntomas del asma con GADONIDA® en un plazo de 2 a 8 días. Pueden pasar de 4 a 6 semanas antes de que se observe la mejoría máxima.

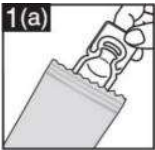
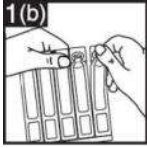
- Asegúrese de que su hijo siempre lleve consigo un medicamento agonista beta2 de acción rápida. Su hijo debe usar el medicamento agonista beta2 de acción rápida para los problemas respiratorios entre dosis de GADONIDA® si ocurre un ataque de asma repentino. Llame a su médico de inmediato si:
 - el medicamento de rescate de acción rápida no funciona lo suficientemente bien para aliviar los síntomas del asma.
 - su hijo necesita usar los medicamentos de rescate de acción rápida con más frecuencia de lo habitual.
 - los problemas respiratorios de su hijo empeoran con GADONIDA®.
- Enjuague la boca de su hijo con agua y pídale que escupe el agua después de cada tratamiento con GADONIDA®. No trague el agua. Esto reducirá la posibilidad de contraer una infección por hongos (aftas) en la boca.
- Si su hijo ha usado corticosteroides a largo plazo y ahora su dosis se está reduciendo o interrumpiendo, debe llevar una tarjeta de advertencia que indique que su hijo puede necesitar corticosteroides en momentos de estrés o durante un ataque de asma que no mejora con los medicamentos broncodilatadores.
- Su médico puede hacer chequeos en sangre y en la función respiratoria de su hijo y realizar exámenes visuales mientras usa GADONIDA®.

Instrucciones de uso

GADONIDA® solo debe usarse con un nebulizador neumático. Asegúrese de saber cómo usar su nebulizador neumático antes de que su hijo use GADONIDA®.

GADONIDA® es un líquido que se convierte en niebla mediante un nebulizador y se inhala en los pulmones.

La máscara debe ajustarse adecuadamente para optimizar la administración y evitar exponer los ojos al medicamento nebulizado. Los efectos de los corticosteroides en la piel se pueden evitar si se lava la cara tras el uso de una máscara.

1 ampolla en 1 sobre de papel	5 ampollas en sobre de papel
<p>1. GADONIDA® se presenta en u sobre protector sellado de papel de aluminio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No abra la bolsa sellada hasta que esté listo para usar una dosis de GADONIDA®. • Abra el sobre de aluminio sellado y retire 1 ampolla monodosis. Consulte la Figura 1(a). <p>Figura 1(a).</p> 	<p>1. GADONIDA® se presenta en u sobre protector sellado de papel de aluminio</p> <ul style="list-style-type: none"> • No abra la bolsa sellada hasta que esté listo para usar una dosis de GADONIDA®. • Abra el sobre de aluminio sellado por la línea de puntos y retire 1 ampolla monodosis de la tira. Consulte la Figura 1(b). • Anote la fecha en que abrió el papel de aluminio en la parte posterior del sobre en el espacio provisto para tal fin. <p>Vuelva a colocar las ampollas de GADONIDA® sin abrir de la tira en el sobre de aluminio antes de guardarlas.</p> <p>Figura 1(b)</p> 

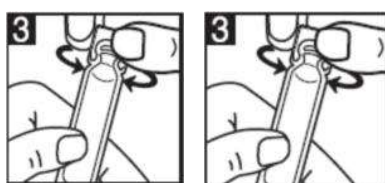
2. Agite suavemente la ampolla de GADONIDA® mediante un movimiento circular como se muestra en la Figura 2.

Figura 2



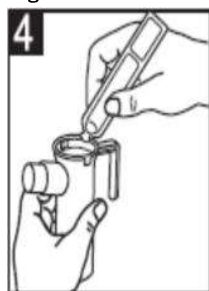
3. Sostenga la ampolla de GADONIDA® en posición vertical sin apretar la ampolla y ábrala girando la parte superior como se indica en la Figura 3.

Figura 3



4. Coloque el extremo abierto de la ampolla de GADONIDA® en el recipiente del nebulizador (depósito) y transfiera lentamente todo el medicamento de la ampolla al recipiente para medicamentos del nebulizador según se muestra en la Figura 4. Deseche la ampolla vacía.

Figura 4



5. Utilice su nebulizador neumático según las instrucciones.

Otras consideraciones

- Una vez abierta la ampolla de GADONIDA®, debe usarse inmediatamente.
- Deseche las ampollas de GADONIDA® si no las usa dentro de las 2 semanas posteriores a la apertura del sobre protector de papel de aluminio.
- No refrigerar ni congelar.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si su hijo usa más GADONIDA® que lo que debería:

consulte a su médico tan pronto como sea posible.

Es importante que su hijo tome la dosis como lo indique su médico. No aumente o disminuya la dosis sin consultar al médico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011)4654-6648/ 4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología”.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si su hijo omite una dosis, simplemente administre la siguiente dosis programada regularmente cuando corresponda. No use GADONIDA® con más frecuencia que la prescrita.

4. ¿Cuáles son los efectos adversos de GADONIDA®?

GADONIDA® puede causar efectos adversos graves, que incluyen:

- Aftas (*Candida*), una infección fúngica en la boca y la garganta. Informe a su médico si su hijo tiene enrojecimiento o manchas blancas en la boca o la garganta.
- Empeoramiento del asma o ataques de asma repentinos.
- Reacciones alérgicas. Informe a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato si su hijo tiene:
 - erupción cutánea, enrojecimiento o hinchazón
 - picazón severa
 - hinchazón de la cara, boca y lengua
 - dificultad para respirar o tragar
 - dolor de pecho
 - ansiedad (sensación de muerte inminente)
- Efectos sobre el sistema inmunológico y una mayor probabilidad de que se produzcan infecciones. Su hijo tiene más probabilidades de contraer infecciones cuando toma medicamentos que debilitan el sistema inmunológico. Los síntomas de infección pueden incluir: fiebre, dolor, molestias, escalofríos, cansancio, náuseas y vómitos. Informe a su médico sobre cualquier signo de infección mientras su hijo usa GADONIDA®.
- Insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal es una afección en la que las glándulas suprarrenales no producen suficientes hormonas esteroides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal incluyen cansancio, debilidad, náuseas y vómitos y presión arterial baja.
- Disminución de la densidad mineral ósea (fuerza ósea). Es posible que su médico decida hacer chequeos a su hijo durante el tratamiento con GADONIDA®.
- Problemas de retraso en el crecimiento. Es posible que el médico de su hijo quiera controlar el crecimiento de su hijo mientras se le administra GADONIDA®.
- Problemas visuales, incluidos glaucoma y cataratas. El médico de su hijo puede sugerir exámenes de la vista mientras usa GADONIDA®.
- Aumento de las sibilancias inmediatamente después de tomar budesonida, la suspensión para inhalación. Lleve siempre consigo un medicamento broncodilatador inhalado de acción rápida para tratar las sibilancias repentinas.

Llame a su médico o busque ayuda médica de inmediato si su hijo presenta alguno de los efectos secundarios graves mencionados anteriormente.

Los efectos secundarios más comunes de GADONIDA® incluyen:

- infecciones respiratorias. Los síntomas pueden incluir congestión nasal, dolor de garganta y nariz.
- rinorrea
- tos
- infecciones virales
- irritación e inflamación viral de estómago e intestino (gastroenteritis). Los síntomas de gastroenteritis pueden incluir: dolor en el área del estómago, diarrea, náuseas y vómitos y pérdida del apetito.
- infecciones de oído
- hemorragia nasal
- ojos rosados (conjuntivitis)
- sarpullido

Comunicación de efectos adversos

Lea la Información para el paciente y las Instrucciones de uso al final de este prospecto para obtener instrucciones detalladas sobre cómo usar GADONIDA®.

Informe a su médico si su hijo tiene algún efecto adverso que le resulte molesto o persistente. Esto incluye efectos adversos posibles no indicados en este prospecto. Para obtener más información, consulte a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página Web de ANMAT <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A., vial email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

¿Cómo debo conservar GADONIDA®?

GADONIDA® debe almacenarse en posición vertical entre 20 a 25° C y protegida de la luz. Cuando se ha abierto un sobre, la vida útil de las ampollas no utilizadas es de 2 semanas si están protegidas de la luz.

Información adicional

Este folleto resume la información más importante de GADONIDA®, para más información y ante cualquier duda consulte con su médico.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede utilizar GADONIDA® hasta el último día del mes indicado en el envase. No la utilice luego de la fecha de vencimiento

¿Cuáles son las presentaciones de GADONIDA®?

Envase conteniendo 30 ampollas monodosis de 1mg/2 ml contenidas en sobres de papel de aluminio sellado.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Elaborado en: Cipla Ltd. (Unit I), Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur District Dhar, Madhya, Pradesh, IN-454-775, India

Acondicionado en: Cipla Ltd. (Unit I), Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur District Dhar, Madhya, Pradesh, IN-454-775, India; o alternativamente en GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Argentina.

Titular: Cipla Limited. Representado, importado y comercializado por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Argentina. Tel: 4858-9000.

Director Técnico.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

Fecha de última revisión: __/__/__



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

GADONIDA®

BUDESONIDA 1 mg/ 2 ml

Suspensión para inhalación

Venta bajo receta

Industria India

Vía de administración: inhalatoria

COMPOSICIÓN

Cada ampolla GADONIDA® 1 mg/2ml contiene:

Budesonida.....1,0 mg

Excipientes:

Polisorbato 80.....0,4 mg.

Cloruro de sodio.....17,0 mg.

Edetato disódico.....0,2 mg

Citrato de sodio dihidrato.....1,0 mg

Ácido cítrico monohidrato0,612 mg

Agua para inyección.....c.s.p 2 ml.

ACCION TERAPEÚTICA

Glucocorticoide inhalatorio. Código ATC: R03BA02

INDICACIONES

Tratamiento de mantenimiento del asma

GADONIDA® está indicada para el tratamiento de mantenimiento del asma y como terapia profiláctica en niños de 12 meses a 8 años.

Limitaciones de uso:

GADONIDA® NO está indicada para el alivio del broncoespasmo agudo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La budesonida es un corticosteroide antiinflamatorio que exhibe una potente actividad glucocorticoide y una débil actividad mineralocorticoide. En modelos estándar *in vitro* y animales, la budesonida tiene aproximadamente una afinidad 200 veces mayor para el receptor de glucocorticoides y una potencia antiinflamatoria tópica 1000 veces mayor que el cortisol

(ensayo de edema inducido con aceite de crotón en oreja de rata). Como medida de la actividad sistémica, la budesonida es 40 veces más potente que el cortisol cuando se administra por vía subcutánea y 25 veces más potente cuando se administra por vía oral en el ensayo de involución del timo de rata. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

La actividad de este medicamento se debe al compuesto activo, budesonida. En estudios de afinidad del receptor de glucocorticoides, la forma 22R fue dos veces más activa que el epímero 22S. Los estudios in vitro indicaron que las dos formas de budesonida no se interconvierten.

No se dispone de la información necesaria que permita asegurar cuál es el mecanismo de acción preciso de los corticosteroides sobre la inflamación en el asma. La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma. Se ha demostrado que los corticosteroides tienen una amplia gama de actividades inhibitorias contra múltiples tipos de células (p. Ej., mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (p. Ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos y citocinas) involucrados en la inflamación alérgica y no mediada por alergia. Las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides pueden contribuir a su eficacia en el asma.

Estudios en pacientes asmáticos han demostrado una relación favorable entre las actividades antiinflamatorias tópicas y los efectos sistémicos de los corticosteroides en un amplio rango de dosis de budesonida inhalada en diversas formulaciones y sistemas de administración, incluido el inhalador de polvo seco multidosis impulsado por inhalación y la suspensión para inhalación por nebulización. Esto se explica por la combinación de un efecto antiinflamatorio local relativamente alto, un amplio primer paso hepático de degradación del fármaco absorbido por vía oral (85-95%) y la baja potencia de los metabolitos (véase más adelante).

Los efectos terapéuticos de las dosis convencionales de budesonida inhalada por vía oral se explican en gran medida por su acción local directa sobre el tracto respiratorio. Para confirmar que la absorción sistémica no es un factor significativo en la eficacia clínica de la budesonida administrada por inhalador, se realizó un estudio clínico en pacientes adultos con asma que comparó 400 mcg de budesonida administrada a través de un inhalador dosificador presurizado con un tubo espaciador con 1400 mcg de budesonida oral y placebo. El estudio demostró la eficacia de la budesonida inhalada pero no la budesonida administrada por vía oral, aunque la exposición sistémica a la budesonida fue comparable para ambos tratamientos, lo que indica que el tratamiento administrado por inhalador actúa localmente en el pulmón. Por lo tanto, el efecto terapéutico de las dosis convencionales de budesonida inhalada por vía oral se explica en gran medida por su acción directa sobre el tracto respiratorio.

La mejoría en el control de los síntomas del asma tras la inhalación de budesonida, suspensión para inhalación, puede ocurrir dentro de los 2 a 8 días posteriores al inicio del tratamiento, aunque es posible que el beneficio máximo no se alcance hasta las 4 a 6 semanas.

La budesonida administrada mediante un inhalador de polvo seco ha demostrado disminuir la hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos a varios modelos de desafío (incluidos histamina, metacolina, metabisulfito de sodio y monofosfato de adenosina). No se tiene certeza sobre la relevancia clínica de estos modelos.

El pretratamiento con 1600 mcg diarios (800 mcg dos veces al día) de budesonida administrada a través de un inhalador de polvo seco durante 2 semanas redujo el descenso agudo (reacción de fase temprana) y retardado (reacción de fase tardía) del VEF₁ tras la exposición a alérgenos inhalados.

Efectos en el eje HPA

Los efectos de budesonida, suspensión para inhalación, en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) se investigaron en tres estudios doble ciego controlados con placebo de 12 semanas de duración en 293 pacientes pediátricos, de 6 meses a 8 años de edad, con asma persistente. Para la mayoría de los pacientes, la capacidad de aumentar la producción de cortisol en respuesta al estrés, según la valoración por la prueba corta de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH), permaneció intacta con el tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación, con las dosis recomendadas. En el subgrupo de niños de 6 meses a 2 años (n= 21) que recibieron una dosis diaria total de budesonida, suspensión para inhalación, equivalente a 0,25 mg (n= 5), 0,5 mg (n= 5), 1 mg (n= 8), o placebo (n= 3), el cambio medio desde el valor basal en los niveles de cortisol estimulado con ACTH mostró una disminución en el valor máximo de cortisol estimulado a las 12 semanas en comparación con un aumento en el grupo placebo. Estas diferencias medias no fueron estadísticamente significativas en comparación con el grupo placebo. Se realizó otro estudio de 12 semanas en 141 pacientes pediátricos de 6 a 12 meses de edad con asma leve a moderada o sibilancias recurrentes/persistentes. Todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,5 mg o 1 mg de budesonida, suspensión para inhalación o placebo una vez al día. En un total de 28, 17 y 31 pacientes en los brazos de budesonida, suspensión para inhalación 0,5 mg, 1 mg y placebo, respectivamente, se evaluaron sus niveles de cortisol sérico tras la estimulación con ACTH tanto al inicio como al final del estudio. El cambio medio desde el inicio hasta la semana 12 de estimulación con ACTH menos los niveles basales de cortisol plasmático no indicó supresión suprarrenal en pacientes tratados con budesonida, suspensión para inhalación, frente al grupo placebo. Sin embargo, 7 pacientes en este estudio (4 de los cuales recibieron 0,5 mg de budesonida, suspensión para inhalación, 2 de los cuales recibieron 1 mg de budesonida suspensión para inhalación y 1 de los cuales recibió placebo) mostraron un cambio desde el nivel basal normal de cortisol estimulado (≥ 500 nmol/L) a un nivel por debajo de lo normal (<500 nmol/L) en la Semana 12. En 4 de estos pacientes que recibieron budesonida, suspensión para inhalación, los valores de cortisol estuvieron cerca del valor de corte de 500 nmol/L.

En un estudio de diseño cruzado (4 semanas de tratamiento por nivel de dosis), se estudiaron los efectos de budesonida, suspensión para inhalación, en dosis de 0,5 mg dos veces al día y de 1 mg y 2 mg dos veces al día (2 veces y 4 veces la dosis diaria total más alta recomendada, respectivamente) sobre la excreción urinaria de cortisol de 24 horas en 18 pacientes de entre 6 y 15 años de edad con asma persistente. Se observó una disminución dosis-dependiente en la excreción urinaria de cortisol a 2 y 4 veces la dosis diaria recomendada. Con la administración de las dos dosis más altas de budesonida, suspensión para inhalación (1 y 2 mg dos veces al día) se observó una reducción estadísticamente significativa (43-52%) de la excreción urinaria de cortisol en comparación con el período de inclusión. La dosis más alta recomendada de budesonida, suspensión para inhalación, de 1 mg de dosis diaria total, no mostró una reducción estadísticamente significativa en la excreción urinaria de cortisol en comparación con el período de inclusión.

Al igual que otros productos corticosteroides inhalados, budesonida, suspensión para inhalación, puede afectar el eje HPA, especialmente en personas susceptibles, en niños más pequeños y en pacientes que reciben dosis elevadas durante períodos prolongados [*Ver Advertencias y precauciones*].

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

En niños asmáticos de 4 a 6 años de edad, la biodisponibilidad absoluta total (es decir, pulmón + oral) tras la administración de budesonida, suspensión para inhalación, mediante nebulizador neumático fue de aproximadamente el 6% del valor declarado.

En niños, se obtuvo una concentración plasmática máxima de 2,6 nmol/L aproximadamente 20 minutos después de la nebulización de una dosis de 1 mg. La exposición sistémica, medida por el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) y la concentración máxima (C_{max}), es similar para niños de corta edad y adultos después de la inhalación de la misma dosis de budesonida, suspensión para inhalación.

Distribución:

En niños asmáticos de 4 a 6 años de edad, el volumen de distribución de budesonida en estado estacionario fue de 3 L/kg, aproximadamente el mismo que en adultos sanos. La budesonida se une en un 85-90% a las proteínas plasmáticas, siendo el grado de unión constante en el rango de concentración (1-100 nmol/L) alcanzado con las dosis recomendadas y aún mayores. La budesonida mostró poca o ninguna unión a la globulina fijadora de corticosteroides. La budesonida se equilibró rápidamente con los glóbulos rojos independientemente de la concentración con una relación sangre/plasma de aproximadamente 0,8.

Metabolismo:

Los estudios in vitro con homogeneizados de hígado humano han demostrado que la budesonida se metaboliza rápida y extensamente. Se han aislado e identificado dos metabolitos principales formados a través de la biotransformación catalizada por la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP) como 16 α -hidroxiprednisolona y 6 β -hidroxibudesonida. La actividad corticosteroide de cada uno de estos dos metabolitos es menos del 1% de la del compuesto original. No se ha detectado ninguna diferencia cualitativa entre los patrones metabólicos in vitro e in vivo. Se observó inactivación metabólica insignificante en preparaciones en pulmón y suero humanos.

Excreción /Eliminación:

La budesonida se elimina principalmente por el hígado. La budesonida se excreta en la orina y en las heces en forma de metabolitos. En adultos se recuperó en la orina aproximadamente el 60% de una dosis intravenosa radiomarcada. No se detectó budesonida sin cambios en la orina.

En niños asmáticos de 4 a 6 años de edad, la semivida terminal de la budesonida después de la nebulización es de 2 a 3 horas y la depuración sistémica es de 0,5 l/min, que es aproximadamente un 50% mayor que en adultos sanos después del ajuste por diferencias de peso.

Poblaciones especiales

No se han identificado diferencias en la farmacocinética por raza, sexo o edad.

Insuficiencia hepática:

La función hepática reducida puede afectar la eliminación de corticosteroides. La farmacocinética de la budesonida se vio afectada por la función hepática comprometida, como lo demostró una disponibilidad sistémica duplicada después de la ingestión oral. Sin embargo, la farmacocinética intravenosa de budesonida fue similar en pacientes cirróticos y en adultos sanos.

Lactancia:

Se estudió la disposición de la budesonida cuando se administra por inhalación mediante un inhalador de polvo seco en dosis de 200 o 400 mcg dos veces al día durante al menos 3 meses en ocho mujeres lactantes con asma de 1 a 6 meses post-parto. Según otros estudios, la exposición sistémica a la budesonida en estas mujeres parece ser comparable con la de las mujeres asmáticas no lactantes. La leche materna obtenida durante más de ocho horas después de la dosis reveló que la concentración máxima de budesonida para las dosis de 400 y 800 mcg fue de 0.39 y 0.78 nmol/L, respectivamente, y tuvo lugar dentro de los 45 minutos posteriores a la dosis. La dosis diaria oral estimada de budesonida de la leche materna que recibe el lactante es de aproximadamente 0,007 y 0,014 mcg/kg/día para los dos regímenes de dosis utilizados en este estudio, lo que representa aproximadamente entre el 0,3% y el 1% de la dosis inhalada por la madre. Los niveles de budesonida en muestras de plasma obtenidas de cinco lactantes aproximadamente 90 minutos después de la lactancia (y aproximadamente 140 minutos después de la administración del fármaco a la madre) estuvieron por debajo de los niveles cuantificables (<0,02 nmol/L en cuatro lactantes y <0,04 nmol/L en un bebé) [**Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- Uso en poblaciones específicas-Lactancia**].

POSOLÓGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

En la siguiente tabla se enumeran la dosis inicial recomendada y la dosis máxima recomendada de GADONIDA[®], sobre la base de la terapia previa administrada para el asma:

Terapia previa	Dosis inicial recomendada	Dosis máxima recomendada
Broncodilatadores administrados en monoterapia (1)	Dosis diaria total de 0,5 mg administrada una vez al día o dos veces al día en dosis divididas	0,5 mg como dosis diaria total
Corticosteroides inhalados (2)	Dosis diaria total de 0,5 mg administrada una vez al día o dos veces al día en dosis divididas	1 mg como dosis diaria total
Corticosteroides orales (3)	Dosis diaria total de 1 mg administrada del siguiente modo: 0,5 mg dos veces al día o 1 mg una vez al día	1 mg como dosis diaria total

- (1) Broncodilatadores administrados en monoterapia: 0,5 mg una vez al día o 0,25 mg dos veces al día
- (2) Corticosteroides inhalados: 0,5 mg una vez al día o 0,25 mg dos veces al día, hasta 0,5 mg dos veces al día
- (3) Corticosteroides orales: 0,5 mg dos veces al día o 1 mg una vez al día

En niños sintomáticos que no responden al tratamiento no-esteroideo, se puede considerar la administración de una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Si con el tratamiento de administración de una vez al día no se consigue un control adecuado, se deberá aumentar la dosis diaria total y/o administrar como dosis dividida. Una vez que se alcance la estabilización del asma, es aconsejable disminuir la dosis en todos los pacientes a la dosis eficaz más baja.

Instrucciones de uso

GADONIDA® debe administrarse mediante un nebulizador neumático conectado a un compresor de aire con un flujo de aire adecuado, equipado con una boquilla o una máscara apropiada. Los nebulizadores ultrasónicos no son apropiados para la administración adecuada de GADONIDA® y por lo tanto, NO se recomiendan.

No se han evaluado adecuadamente los efectos derivados de mezclar GADONIDA® con otros medicamentos para nebulización. GADONIDA® debe administrarse separadamente en el nebulizador (Ver Información para el paciente).

En 3 estudios clínicos controlados realizados en EE. UU, se utilizó un nebulizador Pari-LC-Jet Plus (con máscara o boquilla) conectado a un compresor Pari Master para administrar GADONIDA® a cada uno de los pacientes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GADONIDA® administrada por medio de otros nebulizadores y compresores.

Otras condiciones

Después de abrir el sobre de papel de aluminio, las ampollas no utilizadas deben volver a colocarse en el sobre de papel de aluminio para protegerlas de la luz. Toda ampolla abierta debe usarse inmediatamente. Agite suavemente la ampolla con un movimiento circular antes de usarla. No refrigerar ni congelar.

CONTRAINDICACIONES

El uso de GADONIDA® está contraindicado en los siguientes casos:

Tratamiento primario de la exacerbación o agudización asmática (status asthmaticus) u otros episodios agudos de asma para los que se requieren medidas intensivas.

Hipersensibilidad a la budesonida o a cualquiera de los ingredientes de GADONIDA® [Ver Advertencias y precauciones, Descripción, Reacciones adversas]

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos locales

En los ensayos clínicos llevados a cabo con budesonida, suspensión para inhalación, en algunos pacientes se presentaron infecciones bucofaringeas localizadas por *Candida albicans*. La incidencia de infecciones localizadas por *Candida albicans* fueron similares en el grupo tratado con budesonida, suspensión para inhalación y en el grupo placebo. En caso de desarrollar estas infecciones, los pacientes pueden requerir tratamiento con una terapia antifúngica local o

sistémica apropiada y/o la suspensión del tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación. Los pacientes deben enjuagarse la boca tras la inhalación de budesonida, suspensión para inhalación.

Empeoramiento de la enfermedad y episodios agudos de asma

Budesonida, suspensión para inhalación, no es un broncodilatador y no está indicada para el alivio rápido del broncoespasmo agudo o de otros episodios agudos de asma.

Se debe indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si presentan episodios de asma que no responden a sus dosis habituales de broncodilatadores durante el curso del tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación. Durante estos episodios, los pacientes pueden requerir tratamiento con corticosteroides orales.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, rash, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema y broncoespasmo con el uso de budesonida, suspensión para inhalación. En caso de que se presenten dichas reacciones, se deberá suspender budesonida, suspensión para inhalación (Ver Contraindicaciones)

Trastornos del sistema inmunológico

Los pacientes a quienes se administra medicamentos que inhiben el sistema inmunológico, son más susceptibles de contraer infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso letal en niños o adultos susceptibles a quienes se administran corticosteroides. En niños o adultos que no hayan cursado estas enfermedades, o que no hayan sido debidamente inmunizados, se debe tener especial cuidado a fin de evitar la exposición a las mismas. No se dispone de información con respecto a la forma en que la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de desarrollar una infección generalizada. Tampoco se dispone de datos con respecto a si una enfermedad subyacente y/o el tratamiento previo con corticosteroides contribuyen al riesgo de cursarlas. En caso de exposición a la varicela, se puede indicar la terapia con inmunoglobulina contra la varicela zoster (VZIG) o inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG), según corresponda. En caso de exposición al sarampión, se puede indicar la profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (IG) combinada (consultar los prospectos respectivos para obtener información completa sobre la prescripción de VZIG e IG). En caso de desarrollar varicela, se puede considerar el tratamiento con agentes antivirales.

No se ha estudiado el curso clínico de la infección por varicela o por sarampión en pacientes que reciben corticosteroides inhalados. Sin embargo, en un estudio clínico se ha investigado la respuesta inmune en pacientes con asma de 12 meses a 8 años de edad tratados con budesonida, suspensión para inhalación. Un estudio clínico abierto no aleatorizado investigó la respuesta inmune de la vacuna contra la varicela en 243 pacientes con asma de 12 meses a 8 años de edad a quienes se administró budesonida, suspensión para inhalación en dosis de 0,25 mg a 1 mg al día (n = 151) o en pacientes con asma tratados sin corticosteroides (n = 92) (es decir, agonistas beta2, antagonistas de los receptores de leucotrienos, cromonas). El porcentaje de pacientes que desarrollaron un título de anticuerpos seroprotectores de $\geq 5,0$ (valor de gpELISA) en respuesta a la vacunación fue similar en los pacientes tratados con budesonida,

suspensión para inhalación (85%) en comparación con los pacientes tratados con terapia para el asma sin corticosteroides (90%). Ninguno de los pacientes a quienes se administró budesonida, suspensión para inhalación desarrolló varicela como resultado de la vacunación.

Los corticosteroides inhalados deben usarse con precaución, si está indicado, en pacientes con infección por tuberculosis pulmonar activa o latente, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas no tratadas, o herpes simple ocular.

Transferencia de pacientes tratados previamente con corticosteroides por vía sistémica

Se debe observar especial cuidado con los pacientes que pasan del tratamiento con corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados ya que se han producido muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes asmáticos durante y después del pasaje del tratamiento con corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados con menor disponibilidad sistémica. Tras la suspensión de los corticosteroides sistémicos, se requieren varios meses para la recuperación de la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

Los pacientes que han estado en tratamiento previo con 20 mg diarios o más de prednisona (o su equivalente) pueden ser más susceptibles, particularmente cuando se les ha retirado casi por completo los corticosteroides sistémicos.

Durante este período de supresión del eje HPA, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal al exponerse a traumas, cirugías, infecciones (en particular gastroenteritis) u otras afecciones asociadas con una pérdida grave de electrolitos. Si bien budesonida, suspensión para inhalación puede controlar los síntomas del asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra menos cantidades fisiológicas de glucocorticosteroides en forma sistémica y NO proporciona la actividad mineralocorticoide necesaria para hacer frente a estas emergencias.

Durante períodos de estrés o en caso de presentarse un ataque de asma grave, se debe indicar a aquellos pacientes a quienes se haya retirado los corticosteroides por vía sistémica que reanuden inmediatamente la terapia con corticosteroides orales (en dosis elevadas) y que se comuniquen con sus médicos para obtener más instrucciones. También se debe indicar a estos pacientes que lleven una tarjeta médica de identificación que indique que pueden necesitar corticosteroides suplementarios administrados por vía sistémica durante períodos de estrés o en caso de presentar un ataque de asma grave.

Los pacientes que requieren corticosteroides orales deben dejar de usar corticosteroides por vía sistémica en forma progresiva tras pasar al tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación. Inicialmente, budesonida, suspensión para inhalación, debe usarse en forma concomitante con la dosis de mantenimiento habitual del paciente de corticosteroide administrado por vía sistémica. Después de aproximadamente una semana, se puede iniciar la retirada gradual del corticosteroide sistémico mediante la reducción de la dosis diaria o en días alternos. Se pueden realizar otras reducciones graduales luego de un intervalo de una o dos semanas, dependiendo de la respuesta del paciente. Generalmente, estas disminuciones no deben exceder el 25% de la dosis de prednisona o su equivalente. Se recomienda especialmente que la tasa de retirada sea gradual.

La función pulmonar (VEF₁ o FEM AM -matutino-), el uso de agonistas beta y los síntomas del asma deben controlarse cuidadosamente durante la suspensión de los corticosteroides orales. Además de controlar los signos y síntomas del asma, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión.

El pasaje de pacientes de la terapia con corticosteroides sistémicos al tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación, puede desenmascarar afecciones alérgicas u otras afecciones inmunológicas previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos, por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, afecciones eosinofílicas, eccema y artritis [Ver Posología y administración].

Durante la retirada de corticosteroides orales, los pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticosteroides sistémicamente activos (p. Ej., Dolor articular y/o muscular, lasitud, depresión) a pesar de que se mantenga el estado de la función respiratoria o incluso mejore.

Hipercortisolismo y supresión suprarrenal

Budesonida, suspensión para inhalación, ayudará con frecuencia a controlar los síntomas del asma con menos supresión de la función HPA que las dosis orales de prednisona terapéuticamente equivalentes. Dado que existe una sensibilidad individual a los efectos sobre la producción de cortisol, los médicos deberán tener en cuenta esta información al prescribir budesonida, suspensión para inhalación. Debido a la posibilidad de absorción sistémica de los corticosteroides inhalados, los pacientes tratados con budesonida, suspensión para inhalación, deben ser observados cuidadosamente a fin de detectar cualquier evidencia de efectos de los corticosteroides sistémicos. Se debe tener especial cuidado al observar a los pacientes en el postoperatorio o durante períodos de estrés en busca de evidencia de una respuesta suprarrenal inadecuada. Es posible que los efectos de los corticosteroides sistémicos tales como el hipercortisolismo y la supresión suprarrenal (incluida crisis suprarrenal) puedan aparecer en un número reducido de pacientes, especialmente cuando se administra budesonida en dosis superiores a las recomendadas durante periodos prolongados. Si ocurren tales efectos, la pauta terapéutica de budesonida, suspensión para inhalación se deberá reducir paulatinamente, de acuerdo con los procedimientos aceptados para la disminución gradual de los corticosteroides sistémicos y para el tratamiento del asma.

Disminución de la densidad mineral ósea

Se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración a largo plazo de productos que contienen corticosteroides inhalados. Se desconoce la importancia clínica de los pequeños cambios en la DMO con respecto a los resultados a largo plazo. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, tales como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis, mala nutrición o uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea (p. Ej., anticonvulsivantes y corticosteroides), deben ser monitorizados y tratados con los tratamientos estándares establecidos.

Trastornos del crecimiento

Se deberá monitorizar el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben budesonida suspensión para inhalación, de manera habitual (p. Ej., mediante estadiometría). A fin de minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados por vía oral, incluida la budesonida, suspensión para inhalación, se deberá reducir la dosis que recibe cada paciente al nivel más bajo con el que se alcance un control eficaz de los síntomas (Ver Uso en poblaciones específicas)

Glaucoma y cataratas

Se han notificado casos de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas tras la administración a largo plazo de corticosteroides inhalados, incluida la budesonida. Por lo tanto, se deberá efectuar un seguimiento exhaustivo de aquellos pacientes que presenten cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma y/o cataratas.

Broncoespasmo paradójico y síntomas de infección en las vías respiratorias superiores

Al igual que con otros medicamentos administrados por vía inhalatoria para el asma, puede aparecer broncoespasmo, con un aumento inmediato de las sibilancias, tras la administración. En caso de producirse un broncoespasmo agudo tras la administración de budesonida, suspensión para inhalación, debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Se debe interrumpir el tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación e instituir una terapia alternativa.

Alteraciones eosinofílicas y Síndrome de Churg-Strauss

En raras ocasiones, los pacientes a quienes se administra corticosteroides inhalados pueden presentar afecciones eosinofílicas sistémicas. Algunos de estos pacientes presentan características clínicas de vasculitis compatibles con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, aunque no siempre, se han asociado con la reducción y/o retirada de la terapia con corticosteroides orales tras la introducción de corticosteroides inhalados. El personal médico debe estar alerta ante la aparición de casos de eosinofilia, erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía en sus pacientes. No se ha establecido una relación causal entre la budesonida y estas afecciones subyacentes.

Interacciones farmacológicas mediadas por inhibidores potentes del Citocromo P450 3A4

Se debe tener precaución al considerar la administración concomitante de budesonida, suspensión para inhalación, con ketoconazol y otros conocidos potentes inhibidores del citocromo CYP3A4 (p. Ej., Ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) debido a los efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a budesonida (*VER Interacciones medicamentosas, PROPIEDADES FARMACOLOGICAS*)

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de enzimas citocromo P450

Ketoconazol: el ketoconazol, un potente inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP) (CYP3A4), la principal enzima metabólica de los corticosteroides, aumentó los niveles

plasmáticos de budesonida ingerida por vía oral [Ver *Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas*].

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Inhibidores del citocromo P450 3A4

La principal vía de metabolismo de los corticosteroides, incluida la budesonida, es la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). Tras la administración oral de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, se observó un aumento en la concentración plasmática media de budesonida administrada por vía oral. La administración concomitante de un inhibidor de CYP3A4 puede inhibir el metabolismo y aumentar la exposición sistémica a budesonida. Se debe tener precaución al considerar la administración concomitante a largo plazo de budesonida, suspensión para inhalación, con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos de CYP3A4 (p. Ej., ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) [Ver *Advertencias y precauciones, Farmacología clínica*]

Cimetidina

A las dosis recomendadas, la cimetidina, un inhibidor no específico de las enzimas CYP, tuvo un efecto leve pero clínicamente no significativo sobre la farmacocinética de la budesonida ingerida por vía oral.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En un estudio de dos años en ratas Sprague-Dawley, la budesonida provocó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de gliomas en ratas macho con una dosis oral de 50 mcg/kg (aproximadamente 0,5 y 0,1 veces, respectivamente, la dosis de inhalación diaria máxima recomendada para humanos (MRHDID, por su sigla en inglés) en adultos y niños 12 meses a 8 años de edad sobre la base de mcg/m²). No se observó tumorigenicidad en ratas macho con dosis orales de hasta 25 mcg/kg (aproximadamente 0,2 y 0,04 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos y niños de 12 meses a 8 años de edad sobre la base de mcg/m²) y en ratas hembra con dosis orales de hasta 50 mcg/kg (aproximadamente 0,5 y 0,1 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos y niños de 12 meses a 8 años de edad sobre la base de mcg/m²). En otros dos estudios de dos años de duración en ratas macho Fischer y Sprague-Dawley, la budesonida no causó gliomas con una dosis oral de 50 mcg/kg (aproximadamente 0,5 y 0,1 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos y niños de 12 meses a 8 años de edad sobre la base de mcg/m²). Sin embargo, en ratas macho Sprague-Dawley, la budesonida provocó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores hepatocelulares con una dosis oral de 50 mcg/kg (aproximadamente 0,5 y 0,1 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos y niños de 12 meses a 8 años de edad sobre la base de mcg/m²). Los corticosteroides de referencia concurrentes (prednisolona y acetónido de triamcinolona) en estos dos estudios mostraron hallazgos similares.

En un estudio de 91 semanas en ratones, la budesonida no provocó carcinogenicidad relacionada con el tratamiento con dosis orales de hasta 200 mcg/kg (equivalente aproximadamente a 0,1 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos y niños de 12 meses a 8 años de edad sobre la base de mcg/m²).

La budesonida demostró no ser mutagénica ni clastogénica en seis sistemas de prueba diferentes: prueba de Ames Salmonella/fracción microsomal, prueba de micronúcleo de ratón, ensayo de linfoma de ratón, prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, prueba de letales recesivos ligados al sexo en *Drosophila melanogaster* y análisis de reparación de ADN en hepatocitos de rata en cultivo.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en ratas con dosis subcutáneas de hasta 80 mcg/kg, equivalente aproximadamente a la MRHDID en adultos sobre la base de mcg/m². Sin embargo, causó un descenso en la viabilidad prenatal y en la viabilidad de las crías al nacer y durante la lactancia, junto con una disminución en el aumento de peso corporal materno, con dosis subcutáneas de 20 mcg/kg y mayores de aproximadamente 0,2 veces la MRHDID en adultos sobre la base de mcg/m². No se observaron tales efectos con la dosis de 5 mcg/kg (aproximadamente 0.05 veces la MRHDID en adultos sobre la base de mcg/m²).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración cada uno, en 1018 pacientes pediátricos, de 6 meses a 8 años de edad, 657 hombres y 361 mujeres (798 caucásicos, 140 negros, 56 hispanos, 3 asiáticos, 21 otros) con asma persistente (2 a 107 meses) y gravedad de la enfermedad variables. Las dosis de 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg administradas una o dos veces al día se comparó con placebo a fin de proporcionar información sobre la pauta terapéutica adecuada para cubrir un rango de gravedad del asma. Se utilizó un nebulizador Pari-LC-Jet Plus (con máscara o boquilla) conectado a un compresor Pari Master para administrar Budesonida, suspensión para inhalación, a los pacientes en los 3 ensayos clínicos controlados llevados a cabo en EE. UU. Los criterios de valoración coprimarios fueron las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos (escala de 0 a 3). Las mejoras se abordaron en términos de las principales variables de eficacia de los cambios desde el inicio hasta el período de tratamiento doble ciego en las puntuaciones de los síntomas de asma nocturnos y diurnos (escala 0-3) según lo registrado en los diarios de los pacientes. El valor inicial se definió como la media de los últimos siete días previos a la aleatorización. El período de tratamiento doble ciego se definió como la media durante un período de tratamiento de 12 semanas. Cada una de las cinco dosis que se analizan a continuación se estudió en uno o dos, pero no en los tres estudios de EE. UU.

Se presentan a continuación los resultados de los 3 ensayos clínicos controlados para las dosis recomendadas de Budesonida, suspensión para inhalación (0,25 mg a 0,5 mg una o dos veces al día, o 1 mg una vez al día, hasta una dosis diaria total de 1 mg) en 946 pacientes, de 12 meses a 8 años de edad. Se observaron disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de los síntomas diurnos y nocturnos del asma con dosis de Budesonida, suspensión para inhalación de 0,25 mg una vez al día (un estudio), de 0,25 mg dos veces al día y 0,5 mg dos veces al día en comparación con placebo. El uso de la Budesonida, suspensión para inhalación dio como resultado disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de los síntomas diurnos o nocturnos, pero no en ambos, en dosis de 1 mg una vez al día y 0,5 mg una vez al día (un estudio). La reducción de los síntomas en respuesta a la administración de budesonida, suspensión por inhalación se produjo en todos los sexos y edades. También se observaron reducciones estadísticamente significativas en la necesidad de

tratamiento con broncodilatadores en todas las dosis estudiadas de Budesonida, suspensión para inhalación.

Las mejoras en la función pulmonar se asociaron con la administración de Budesonida, suspensión para inhalación en el subgrupo de pacientes capaces de realizar pruebas de función pulmonar. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en el VEF1 [Budesonida, suspensión para inhalación 0,5 mg una vez al día y 1 mg una vez al día (un estudio); 0,5 mg dos veces al día] y FEM matutino [Budesonida, suspensión para inhalación 1 mg una vez al día (un estudio); 0,25 mg dos veces al día; 0,5 mg dos veces al día] en comparación con placebo.

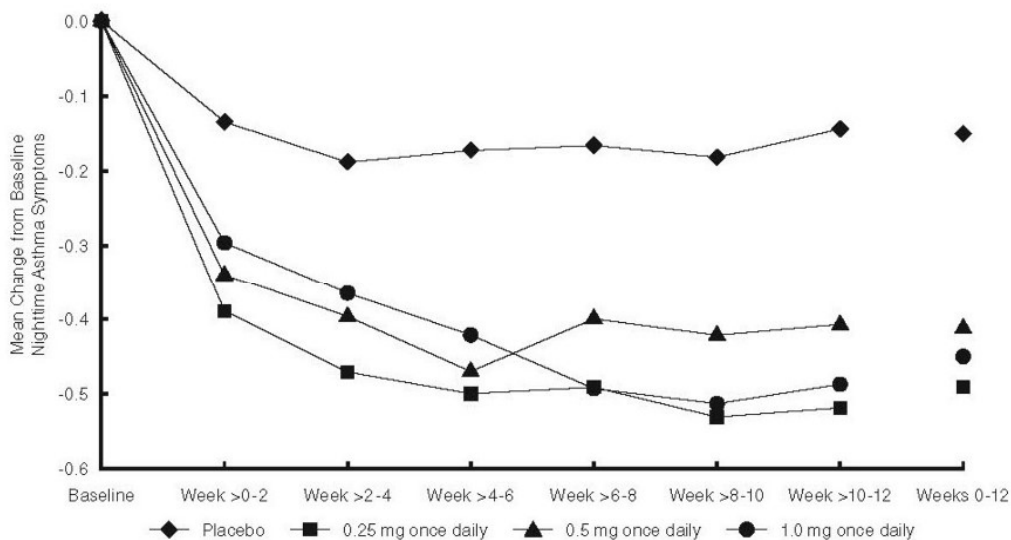
Se observó una reducción numérica en las puntuaciones de los síntomas diurnos y nocturnos (escala de 0 a 3) del asma dentro de los 2 a 8 días, aunque no se logró el beneficio máximo durante las 4 a 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento. La reducción en las puntuaciones de los síntomas diurnos y nocturnos del asma se mantuvo durante las 12 semanas de duración de los ensayos doble ciego.

Pacientes que no reciben tratamiento con corticosteroides inhalados

Se evaluó la eficacia de budesonida, suspensión para inhalación con dosis de 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg una vez al día en 344 pacientes pediátricos, de 12 meses a 8 años de edad, con asma persistente leve a moderado (las puntuaciones medias basales de los síntomas nocturnos de asma de los grupos de tratamiento oscilaron entre 1,07 y 1,34) que no estaban bien controlados con broncodilatadores como monoterapia. Los cambios desde el inicio hasta las semanas 0-12 en las puntuaciones de los síntomas nocturnos del asma se muestran en la Figura 1. Las puntuaciones de los síntomas nocturnos del asma mostraron disminuciones estadísticamente significativas en los pacientes tratados con budesonida, suspensión para inhalación en comparación con placebo. También se observaron disminuciones similares para las puntuaciones de los síntomas diurnos del asma.

Los cambios desde el inicio hasta la fase doble ciego para los grupos de tratamiento con budesonida en comparación con placebo se realizaron utilizando técnicas de análisis de varianza. El modelo incluyó términos para los cambios respectivos desde el inicio como variable dependiente y los términos para tratamiento, centro y tratamiento por interacción de centro como variables exploratorias (ver Figuras 1-3).

Figura 1: Ensayo clínico de 12 semanas en pacientes pediátricos que no reciben tratamiento con corticosteroides inhalados antes del ingreso al estudio. Cambios en los síntomas nocturnos del asma desde el inicio.



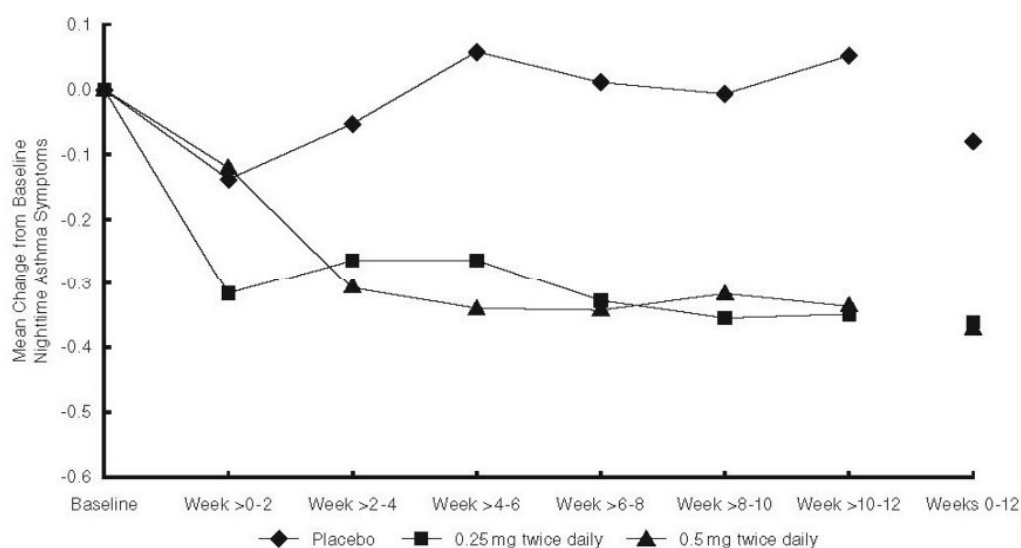
Valores p: 0,25 mg: 0,001; 0.5 mg: 0,010; 1,0 mg: 0,009

Pacientes que recibieron previamente tratamiento con corticosteroides inhalados

Se evaluó la eficacia de la Budesonida, suspensión para inhalación con dosis de 0,25 mg y 0,5 mg dos veces al día en 133 pacientes pediátricos con asma, de 4 a 8 años de edad, en terapia previa con corticosteroides inhalados (VEF_1 medio previsto del 79,5%; las puntuaciones medias basales de los síntomas nocturnos de asma de los grupos de tratamiento oscilaron entre 1,04 y 1,18; la dosis inicial media de dipropionato de beclometasona de 265 mcg/día, que oscila entre 42 y 1008 mcg/día; dosis inicial media de acetónido de triamcinolona de 572 mcg/día, que oscila entre 200 y 1200 mcg/día). Los cambios desde el inicio hasta las semanas 0-12 en las puntuaciones de los síntomas nocturnos del asma se muestran en la Figura 2. Las puntuaciones de los síntomas nocturnos del asma mostraron una disminución estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Budesonida, suspensión para inhalación en comparación con placebo. También se observaron disminuciones similares para las puntuaciones de los síntomas diurnos del asma.

Se observaron aumentos estadísticamente significativos en el VEF_1 con budesonida, suspensión para inhalación con una dosis de 0,5 mg dos veces al día y en el FEM matutino para ambas dosis (0,25 mg y 0,5 mg dos veces al día), en comparación con placebo.

Figura 2: Ensayo clínico de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con corticosteroides inhalados antes del ingreso al estudio. Cambios en los síntomas nocturnos del asma desde el inicio.



Valores p: 0.25 mg: 0,022; 0.5 mg: 0,0021

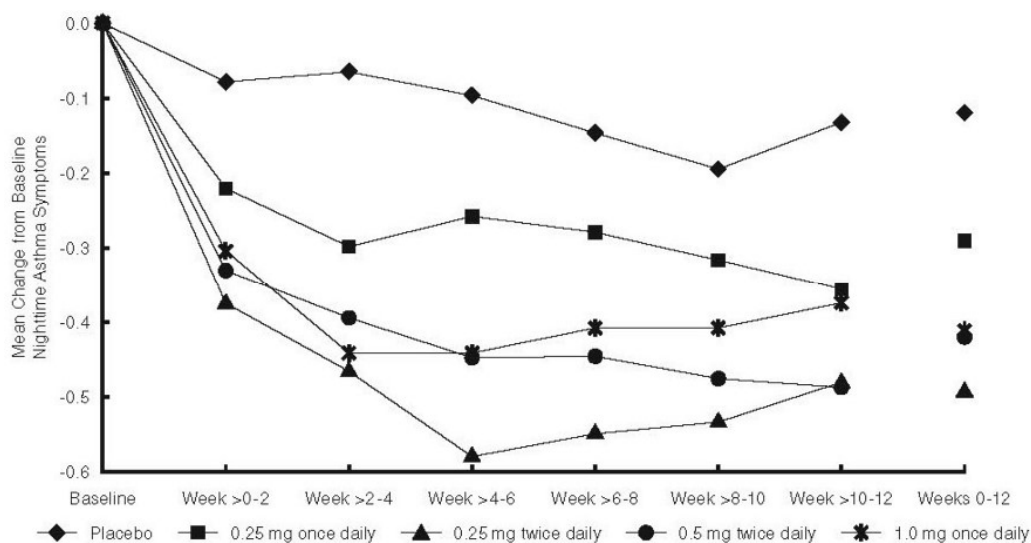
Pacientes que reciben una dosis diaria o dos dosis diarias

Se evaluó la eficacia de la Budesonida, suspensión para inhalación en dosis de 0,25 mg una vez al día, 0,25 mg dos veces al día, 0,5 mg dos veces al día y 1 mg una vez al día, en 469 pacientes pediátricos de 12 meses a 8 años de edad (las puntuaciones medias basales de los síntomas nocturnos de asma de los grupos de tratamiento oscilaron entre 1,13 y 1,31). Aproximadamente el 70% no estaba recibiendo previamente corticosteroides inhalados. Los cambios desde el inicio hasta las semanas 0-12 en las puntuaciones de los síntomas nocturnos del asma se muestran en la Figura 3. La administración de budesonida, suspensión para inhalación, en dosis de 0,25 mg y 0,5 mg dos veces al día, y 1 mg una vez al día, demostró disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de los síntomas nocturnos del asma en comparación con placebo. También se observaron disminuciones similares en las puntuaciones de los síntomas diurnos del asma.

La administración de budesonida, suspensión para inhalación, con una dosis de 0,5 mg dos veces al día produjo un aumento estadísticamente significativo en comparación con placebo en el VEF₁, y con dosis de 0,25 mg y 0,5 mg dos veces al día y 1 mg una vez al día se observaron aumentos estadísticamente significativos en el FEM matutino.

La evidencia respalda la eficacia de la misma dosis nominal de budesonida, suspensión para inhalación, administrada en la pauta terapéutica de una vez al día o de dos veces al día. Sin embargo, al considerar juntas todas las medidas, la evidencia es más sólida para la pauta terapéutica de dos veces al día (Ver Posología y modo de administración).

Figura 3: Ensayo de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con broncodilatadores en monoterapia o corticosteroides inhalados antes del ingreso al estudio. Cambios en los síntomas nocturnos del asma desde el inicio.



Valores p: 0,25 mg, una vez al día: 0,121; 0.25 mg dos veces al día: <0,001; 0.5 mg dos veces al día: 0,003; 1,0 mg una vez al día: 0,005

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo - Categoría B

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados de budesonida, suspensión por inhalación en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han publicado estudios sobre el uso de budesonida, el ingrediente activo de budesonida, suspensión para inhalación, en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la budesonida, administrada por vía subcutánea, en dosis menores a la MRHDID, causó anomalías estructurales, fue embriocida y redujo el peso fetal en ratas y conejos, aunque estos efectos no se observaron en ratas que recibieron dosis inhaladas de aproximadamente 2 veces la dosis de inhalación diaria máxima recomendada para humanos (MRHDID) (Ver Embarazo-Datos). Estudios en mujeres embarazadas no han demostrado que la budesonida inhalada aumente el riesgo de anomalías cuando se administra durante el embarazo. La experiencia con corticosteroides orales sugiere que los roedores son más propensos que los humanos a sufrir anomalías estructurales por exposición a corticosteroides.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en las poblaciones indicadas. En la población general de EE. UU., el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal y/o materno asociado a la enfermedad

En mujeres con asma controladas de manera incorrecta o moderada, existe un mayor riesgo de tener varios desenlaces perinatales adversos como preclampsia en la madre y bebés

prematuros, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional en el recién nacido. Las mujeres embarazadas con asma deben ser monitorizadas exhaustivamente y la medicación se deberá ajustar según sea necesario para mantener un control óptimo del asma

Trabajo de parto o parto

No existen estudios bien controlados en seres humanos que hayan investigado los efectos de budesonida, suspensión por inhalación, durante el trabajo de parto y el parto.

Datos

Datos recogidos en estudios en seres humanos

Los estudios en mujeres embarazadas no han demostrado que la budesonida inhalada aumente el riesgo de anomalías cuando se administra durante el embarazo. Los resultados de un gran estudio epidemiológico de cohorte prospectivo basado en la población, que revisó datos de tres registros suecos que abarcan aproximadamente el 99% de los embarazos de 1995-1997 (es decir, el Registro Médico Sueco de Nacimientos; Registro de Malformaciones Congénitas; Registro de Cardiología Infantil) indican que no hay un mayor riesgo de malformaciones congénitas por el uso de budesonida inhalada durante el embarazo temprano. Se estudiaron malformaciones congénitas en 2014 bebés nacidos de madres que informaron el uso de budesonida por inhalación para el asma al principio del embarazo (generalmente 10 a 12 semanas después del último período menstrual), el período en el que ocurren la mayoría de las malformaciones de órganos importantes. La tasa de malformaciones congénitas registradas fue similar en comparación con la tasa de la población general (3,8% frente a 3,5%, respectivamente). Además, después de la exposición a budesonida por inhalación, el número de bebés nacidos con hendiduras orofaciales fue similar al número esperado para la población normal (4 niños frente a 3,3, respectivamente).

Estos mismos datos se utilizaron en un segundo estudio que elevó el total a 2534 bebés cuyas madres estuvieron expuestas a budesonida inhalada. En este estudio, la tasa de malformaciones congénitas entre los bebés cuyas madres estuvieron expuestas a budesonida por inhalación durante el embarazo temprano no fue diferente de la tasa para todos los recién nacidos durante el mismo período (3.6%).

Datos recogidos en estudios en animales

En un estudio de fertilidad y reproducción, ratas macho recibieron dosis subcutáneas durante 9 semanas y las hembras durante 2 semanas antes del apareamiento y durante todo el período de apareamiento. La administración de las dosis a las hembras continuó hasta el destete de sus crías. La budesonida causó un descenso en la viabilidad prenatal y viabilidad en las crías al nacer y durante la lactancia, junto con una disminución en el aumento del peso materno, en dosis 0,2 veces la MRHDID (sobre la base de los mcg/m² con dosis maternas subcutáneas de 20 mcg/kg/día y mayores). No se observaron dichos efectos con una dosis de 0,05 veces la MRHDID (sobre la base de los mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 5 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrionario en conejas preñadas a las que se les administró una dosis durante el período de organogénesis desde los 6 a 18 días de gestación, la budesonida produjo pérdida fetal, disminución del peso fetal y anomalías esqueléticas con dosis de 0,5 veces

la MRHDID (sobre la base de los mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 25 mcg/kg/día). En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los 6 a 15 días de gestación, la budesonida produjo efectos fetales adversos similares con dosis aproximadamente 5 veces la MRHDID (sobre la base de los mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 500 mcg/kg/día). En otro estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, no se observaron anomalías estructurales o efectos embriocidas con dosis de aproximadamente 2 veces la MRHDID (sobre la base de los mcg/m² con una dosis inhalada materna de hasta 250 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal, en ratas a las que se les administró budesonida desde el día 15 de gestación hasta el día 21 posparto, no se observaron efectos sobre el parto, pero sí sobre el crecimiento y desarrollo de las crías. La supervivencia de las crías se redujo y las crías supervivientes presentaron una disminución del peso corporal medio al nacer y durante la lactancia con dosis inferiores a 0,2 veces la MRHDID y superiores (sobre la base de los mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 20 mcg/kg/día y superiores). Estos hallazgos se produjeron en presencia de toxicidad materna.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre los efectos de budesonida, suspensión para inhalación, sobre los lactantes ni sobre la producción de leche. La budesonida, al igual que otros corticosteroides inhalados, está presente en la leche materna [Ver Lactancia-Datos]. Los beneficios de la lactancia materna para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir budesonida, suspensión para inhalación, al igual que cualquier posible efecto adverso de budesonida, suspensión para inhalación o de la afección materna subyacente para el lactante.

Datos

Los datos en seres humanos con budesonida administrada mediante inhalador de polvo seco indican que la dosis oral diaria total de budesonida disponible en la leche materna para el lactante es aproximadamente del 0,3% al 1% de la dosis inhalada por la madre [Ver Propiedades farmacológicas].

Uso pediátrico

Se ha evaluado, aunque no se ha establecido, la seguridad y eficacia en niños de seis a 12 meses de edad. Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 12 meses a 8 años [Ver propiedades farmacológicas, Reacciones adversas].

Se realizó un estudio de 12 semanas en 141 pacientes pediátricos de 6 a 12 meses de edad con asma leve a moderado o sibilancias recurrentes/persistentes. Todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,5 mg o 1 mg de budesonida, suspensión para inhalación o placebo una vez al día. La función del eje suprarrenal se evaluó con una prueba de estimulación con ACTH al principio y al final del estudio, y los cambios medios con respecto al valor inicial en esta variable no indicaron supresión suprarrenal en los pacientes que recibieron budesonida, suspensión para inhalación, en comparación con placebo. Sin embargo, individualmente, 7

pacientes en este estudio (6 en los grupos de tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación y 1 en el grupo placebo) experimentaron un cambio, de tener un nivel basal normal de cortisol estimulado a tener un nivel por debajo de lo normal en la semana 12 [ver Propiedades Farmacológicas]. Se observaron casos de neumonía con más frecuencia en el grupo de pacientes tratados con budesonida, suspensión para inhalación 0,5 mg y 1 mg, que en el grupo de pacientes tratados con placebo (N = 2, 1 y 0)

En este ensayo de 12 semanas también se observó un efecto dosis-dependiente sobre el crecimiento. Los lactantes en el grupo placebo experimentaron un crecimiento promedio de 3,7 cm durante 12 semanas en comparación con los 3,5 cm y 3,1 cm en los grupos budesonida, suspensión para inhalación 0,5 mg y 1 mg, respectivamente. Esto corresponde a las reducciones medias estimadas (IC del 95%) en la velocidad de crecimiento de 12 semanas entre placebo y budesonida, suspensión para inhalación 0,5 mg de 0,2 cm (-0,6 a 1,0) y entre placebo y budesonida, suspensión para inhalación 1 mg de 0,6 cm (-0,2 a 1,4). Estos hallazgos avalan que el uso de budesonida, suspensión para inhalación en niños de 6 a 12 meses de edad puede producir efectos sistémicos y son consistentes con los hallazgos de interrupción del crecimiento en otros estudios realizados con corticosteroides inhalados.

Los 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 media de la velocidad de crecimiento fue de aproximadamente un centímetro por año (rango de 0,3 a 1,8 cm por año) y parece estar relacionada con la dosis y la duración de la exposición. Este efecto se ha observado en ausencia de evidencia de laboratorio de supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), lo que sugiere que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible de la exposición sistémica a corticosteroides en pacientes pediátricos que algunas pruebas de uso frecuente para el análisis de la función del eje HPA. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociada con los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido el impacto en la altura final del adulto. No se ha estudiado de forma adecuada el potencial de "recuperación" del crecimiento tras la interrupción del tratamiento con corticosteroides inhalados por vía oral.

En un estudio en niños asmáticos de 5 a 12 años de edad, aquéllos tratados con budesonida administrada mediante un inhalador de polvo seco 200 mcg dos veces al día (n = 311) evidenciaron una reducción de 1,1 centímetros en el crecimiento en comparación con los que recibieron placebo (n = 418) al cabo de un año; no se registró un mayor aumento en la diferencia entre estos dos grupos de tratamiento durante los otros tres años de tratamiento. Al final de los cuatro años, los niños tratados con el inhalador de polvo seco de budesonida y los niños tratados con placebo mostraron velocidades de crecimiento similares. Las conclusiones extraídas de este estudio pueden confundirse por el uso desigual de corticosteroides en los grupos de tratamiento y por la inclusión de datos de pacientes que alcanzaron la pubertad durante el curso del estudio. El crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben corticosteroides inhalados, incluida la budesonida, suspensión para inhalación, debe controlarse regularmente (p. Ej., mediante estadiometría). Los efectos potenciales sobre el crecimiento del tratamiento a largo plazo deben evaluarse en relación con los beneficios obtenidos y los riesgos y beneficios asociados con las terapias alternativas. A fin de minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, incluida la budesonida, suspensión para inhalación, se debe ajustar la dosis de cada paciente a

la dosis efectiva más baja con la que se controle su asma [Ver *Posología y administración, Advertencias y precauciones*].

Uso geriátrico

De la cantidad total de 215 pacientes enrolados en 3 ensayos clínicos tratados con budesonida, suspensión para inhalación en pacientes adultos, 65 (30%) tenían 65 años o más, mientras que 22 (10%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otras experiencias de vigilancia clínica o médica informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con budesonida, suspensión para inhalación, en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que la budesonida se elimina predominantemente por el metabolismo hepático, el deterioro de la función hepática puede provocar la acumulación de budesonida en plasma. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente

REACCIONES ADVERSAS

El uso de corticosteroides sistémicos e inhalados puede producir:

- Infección por *Candida albicans* (Ver *Advertencias y precauciones*)
- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxis (Ver *Advertencias y precauciones*)
- Trastornos del sistema inmunológico (Ver *Advertencias y precauciones*)
- Hípercortisolismo y supresión suprarrenal (Ver *Advertencias y precauciones*)
- Disminución de la densidad mineral ósea (Ver *Advertencias y precauciones*)
- Trastornos del crecimiento en pacientes pediátricos (Ver *Advertencias y precauciones*.
Uso en poblaciones específicas)
- Glaucoma, hipertensión intraocular y cataratas (Ver *Advertencias y precauciones*)
- Síndrome de Churg-Strauss (Ver *Advertencias y precauciones*)

Experiencia recogida a partir de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos con otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La incidencia de reacciones adversas frecuentes se basa en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, llevado a cabo en los EE. UU. en los que 945 pacientes, de 12 meses a 8 años de edad, (98 pacientes ≥ 12 meses y < 2 años de edad; 225 pacientes ≥ 2 y < 4 años; y 622 pacientes ≥ 4 y ≤ 8 años) recibieron tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación (dosis diaria total de 0,25 a 1 mg durante 12 semanas) o placebo. La incidencia y la naturaleza de los eventos adversos notificados para budesonida, suspensión para inhalación, fue comparable con la notificada para placebo. La siguiente tabla muestra la incidencia de

eventos adversos en los ensayos clínicos controlados realizados en EE. UU., independientemente de la relación con el tratamiento, en pacientes que recibieron previamente broncodilatadores y/o corticosteroides inhalados. Esta población incluyó un total de 605 hombres y 340 mujeres y el 78,4% eran caucásicos, el 13,8% afroamericanos, el 5,5% hispanos y el 2,3% Otros.

Tabla 1 – Reacciones adversas que se presentan con una incidencia de $\geq 3\%$ en al menos un grupo en tratamiento activo donde la incidencia fue mayor con Budesonida, suspensión para inhalación en comparación con placebo

Eventos adversos	Placebo (n=227) %	Budesonida, suspensión para inhalación		
		Dosis diaria total		
		0.25 mg (n=178) %	0.5 mg (n=223) %	1 mg (n=317) %
Trastornos del sistema respiratorio				
Infecciones respiratorias	36	34	35	38
Rinitis	9	7	11	12
Tos	5	5	9	8
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Otitis Media	11	12	11	9
Infecciones virales	3	4	5	3
Moniliasis	2	4	3	4
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Gastroenteritis	4	5	5	5
Vómitos	3	2	4	4
Diarrea	2	4	4	2
Dolor abdominal	2	3	2	3
Trastornos auditivos y vestibulares				
Infecciones del oído	4	2	4	5
Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de la coagulación				
Epistaxis	1	2	4	3

Trastornos oculares				
Conjuntivitis	2	<1	4	2
Trastornos de la piel y anexos cutáneos				
Rash	3	<1	4	2

A continuación, se incluyen todas las reacciones adversas clasificadas por tipo de sistema y órgano con una incidencia de 1 a <3%, en al menos un grupo en tratamiento con budesonida, suspensión para inhalación donde la incidencia fue mayor con budesonida, suspensión para inhalación que con placebo, independientemente de la relación con el tratamiento.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía cervical
- Trastornos del oído y del laberinto: dolor de oídos
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: fatiga, síndrome pseudo gripal
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas
- Infecciones e infestaciones: infección ocular, herpes simple, infección del oído externo, infecciones
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones relacionadas con el procedimiento: fracturas
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgias
- Trastornos del sistema nervioso: hipercinesia
- Trastornos psiquiátricos: labilidad emocional
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor torácico, disfonía, estridor
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis de contacto, eccema, erupción pustulosa, prurito, púrpura

La incidencia de eventos adversos notificados fue similar en los 447 pacientes pediátricos con asma tratados con budesonida, suspensión (dosis media diaria total de 0,5 a 1 mg) y en los 223 pacientes pediátricos con asma tratados con terapia convencional monitorizados durante un año en tres estudios abiertos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de budesonida, suspensión para inhalación. Debido a que estas reacciones son informadas en forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Algunas de estas reacciones adversas también pueden haberse observado en estudios clínicos con budesonida, suspensión para inhalación.

Trastornos endocrinos: síntoma de hipocortisolismo e hÍpercortisolismo [Ver Advertencias y precauciones]

Trastornos oculares: cataratas, glaucoma, aumento de la presión intraocular [Ver Advertencias y precauciones]

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: fiebre, dolor

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada que incluyen anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, dermatitis de contacto y urticaria [Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones]

Infecciones e infestaciones: sinusitis, faringitis, bronquitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: necrosis avascular de la cabeza femoral, osteoporosis, interrupción del crecimiento.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos psiquiátricos: síntomas psiquiátricos que incluyen psicosis, depresión, reacciones de agresividad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud y ansiedad.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disfonía e irritación de garganta

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hematomas en la piel, irritación cutánea facial

Se han notificado casos de interrupción del crecimiento con el uso de corticosteroides inhalados, incluso en informes posteriores a la comercialización de budesonida, suspensión para inhalación [Ver Advertencias y precauciones, Uso en Poblaciones específicas].

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

El potencial de efectos tóxicos agudos tras una sobredosis de GADONIDA®, es bajo. Si se usan corticosteroides inhalados en dosis excesivas durante períodos prolongados, los corticosteroides sistémicos pueden producir efectos tales como hÍpercortisolismo o interrupción del crecimiento [Ver Advertencias y precauciones].

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 ampollas monodosis de 1 mg/ 2 ml contenidas en sobres de papel de aluminio sellado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

GADONIDA® debe almacenarse en posición vertical entre 20 a 25° C y protegida de la luz. Cuando se ha abierto un sobre, la vida útil de las ampollas no utilizadas es de 2 semanas si están protegidas de la luz.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Elaborado en: Cipla Ltd. (Unit I), Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur District Dhar, Madhya, Pradesh, IN-454-775, India

Acondicionado en: Cipla Ltd. (Unit I), Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur District Dhar, Madhya, Pradesh, IN-454-775, India; o alternativamente en GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Argentina.

Titular: Cipla Ltd. Representado, importado y comercializado por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Argentina. Tel: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°:

Fecha de última revisión: ____/____



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

GADONIDA®

BUDESONIDA 1 mg/ 2 ml

Suspensión para inhalación

Lote N°:

Vencimiento:

Condiciones de conservación y almacenamiento: GADONIDA® debe almacenarse en posición vertical entre 20 a 25° C y protegida de la luz. Cuando se ha abierto un sobre, la vida útil de las ampollas no utilizadas es de 2 semanas si están protegidas de la luz.

Titular: Cipla Ltd.

Importado y comercializado por: Gador S.A.



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

GADONIDA®

BUDESONIDA 1 mg/ 2 ml

Suspensión para inhalación

Venta bajo receta

Industria India

Contenido: 30 ampollas monodosis de 1mg/2 ml contenidas en sobres de papel de aluminio sellado.

Vía de administración: inhalatoria

COMPOSICIÓN

Cada ampolla GADONIDA® 1 mg/2ml contiene:

Budesonida.....1,0 mg

Excipientes:

Polisorbato 80.....0,4 mg.

Cloruro de sodio.....17,0 mg.

Edetato disódico.....0,2 mg

Citrato de sodio dihidrato.....1,0 mg

Ácido cítrico monohidrato0,612 mg

Agua para inyección.....c.s.p 2 ml.

Posología: Según prescripción médica.

Instrucciones de uso/Contraindicaciones y Advertencias: Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación y almacenamiento: GADONIDA® debe almacenarse en posición vertical entre 20 a 25° C y protegida de la luz. Cuando se ha abierto un sobre, la vida útil de las ampollas no utilizadas es de 2 semanas si están protegidas de la luz.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado en: Cipla Ltd. (Unit I), Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur District Dhar, Madhya, Pradesh, IN-454-775, India

Acondicionado en: Cipla Ltd. (Unit I), Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur District Dhar, Madhya, Pradesh, IN-454-775, India; o alternativamente en GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Argentina.

Titular: Cipla Ltd. Representado, importado y comercializado por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Argentina. Tel: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°:

Textos regulatorios exterior

Lote N°:

Vencimiento:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

27 de abril de 2022

DISPOSICIÓN N° 3054**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59647****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000064-22-6****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

BUDESONIDA 1 mg/ 2 ml - SUSPENSION PARA INHALAR

669813



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 27 DE ABRIL DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 3054

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59647**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: CIPLA LIMITED

Representante en el país: GADOR S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GADONIDA

Nombre Genérico (IFA/s): BUDESONIDA

Concentración: 1 mg/ 2 ml

Forma farmacéutica: SUSPENSION PARA INHALAR

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BUDESONIDA 1 mg/ 2 ml

Excipiente (s)

POLISORBATO 80 0,4 mg CLORURO DE SODIO 17 mg EDETATO DISODICO 0,2 mg CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 1 mg ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 0,612 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 2 ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA PEBD EN SOBRE ALU

Contenido por envase primario: 1 MG/2 ML DE SUSPENSIÓN PARA INHALAR POR CADA AMPOLLA MONODOSIS DE PEBD

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 AMPOLLAS MONODOSIS DE 1 MG/ 2 ML CONTENIDAS EN SOBRES DE PAPEL DE ALUMINIO SELLADO.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: GADONIDA® DEBE ALMACENARSE EN POSICIÓN VERTICAL ENTRE 20 A 25° C Y PROTEGIDA DE LA LUZ. CUANDO SE HA ABIERTO UN SOBRE, LA VIDA ÚTIL DE LAS AMPOLLAS NO UTILIZADAS ES DE 2 SEMANAS SI ESTÁN PROTEGIDAS DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03BA02

Acción terapéutica: Glucocorticoide inhalatorio.

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: GADONIDA® está indicada para el tratamiento de mantenimiento del asma y como terapia profiláctica en niños de 12 meses a 8 años.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CIPLA LIMITED	(UNIT I), PLOT NO. 9 & 10, INDORE SPECIAL ECONOMIC ZONE, PHASE II, PITHAMPUR DISTRICT DHAR, MADHYA, PRADESH, IN-454-775, INDIA	PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CIPLA LIMITED	(UNIT I), PLOT NO. 9 & 10, INDORE SPECIAL ECONOMIC ZONE, PHASE II, PITHAMPUR DISTRICT DHAR, MADHYA, PRADESH, IN-454-775, INDIA	PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CIPLA LIMITED	(UNIT I), PLOT NO. 9 & 10, INDORE SPECIAL ECONOMIC	PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

GADOR S.A	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------	------------	----------------------------	---------------------

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000064-22-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA