

Bronlival Budesónida 320 mcg Inhalador Bucal 60 Dosis



Composición

Bronlival Easyhaler 320/9 polvo para inhalación oral:

Cada dosis de polvo para inhalar de BRONLIVAL Easyhaler 320/9 contiene:

Budesonida 320 mcg

Formoterol fumarato dihidrato 9 mcg

Excipientes: Lactosa monohidrato c.s.

Presentaciones

Envase de 320/9 por 60 dosis

Propiedades Farmacológicas

FARMACOLOGÍA



Grupo terapéutico: adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros fármacos, excepto anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK07

MECANISMO DE ACCIÓN

BRONLIVAL Easyhaler contiene formoterol y budesonida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la budesonida y del formoterol permiten utilizar la combinación tanto para la terapia de mantenimiento como para la terapia de mantenimiento y de alivio.

Budesonida:

La budesonida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides.

Formoterol:

El formoterol es un agonista selectivo β_2 adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia dentro de los primeros 3 minutos tras la inhalación, manteniéndose hasta al menos 12 horas después de una dosis única.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol. Los parámetros farmacocinéticos de la budesonida y el formoterol por separado y los de la combinación a dosis fija, son comparables. Para la budesonida, el AUC fue ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su Cmax más alta tras la administración de la dosis fija. Para el formoterol, la Cmax fue similar después de la administración de la combinación fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la Cmax se alcanza a los 30 minutos de la inhalación.



En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. Cuando se administra una misma dosis, la deposición pulmonar en niños de 6 a 16 años permanece dentro del mismo rango que en adultos. Aunque no se han determinado las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la Cmax se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo entre el 28% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50% para el formoterol y del 90% para la budesonida. El volumen de distribución es de 4 L/kg para el formoterol y 3 L/kg para la budesonida.

Metabolismo:

El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesonida sufre una extensa biotransformación de primer paso en el hígado (aproximadamente el 90%), obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesonida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesonida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

Eliminación:

La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una vida media de 17 horas. La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesonida no modificada en la orina. La budesonida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una vida media tras la administración intravenosa de 4 horas. No se ha estudiado la farmacocinética del formoterol en niños. No se tienen datos de la farmacocinética de la budesonida o el formoterol en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesonida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática.



La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

Indicaciones

Asma:

BRONLIVAL Easyhaler está indicado en adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad, para el tratamiento habitual de asma, cuando es adecuado el uso de una combinación (un corticoide inhalado y un agonista β 2-adrenérgico de acción larga) en los siguientes casos:

- Pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta inhalados "a demanda".
- Pacientes que ya estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga.

EPOC:

En adultos mayores de 18 años de edad, **BRONLIVAL Easyhaler** esta indicado para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV1 inferior al 50% de los valores normales), y un historial de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de acción larga.

Posología y Administración

Uso: inhalación oral

Dosis: según prescripción médica.

I) Tratamiento Asma:

En el caso de **BRONLIVAL Easyhaler** existen dos enfoques terapéuticos:

a) Terapia de mantenimiento:

BRONLIVAL Easyhaler 320/9 solo deberá utilizarse como terapia de mantenimiento regular.



BRONLIVAL Easyhaler 160/4,5 se toma como terapia de mantenimiento regular y se utiliza un inhalador de acción rápida con un broncodilatador de acción rápida separado como medicamento de rescate.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años):

BRONLIVAL Easyhaler 320/9: 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día.

BRONLIVAL Easyhaler 160/4: 1- 2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):

BRONLIVAL Easyhaler 320/9: 1 inhalación, dos veces al día.

BRONLIVAL Easyhaler 160/4: 1- 2 inhalaciones, dos veces al día.

Niños mayores de seis años: La dosis indicada para niños de 6 a 11 años corresponde a una concentración menor (80 mcg/4,5 mcg), la cual no está disponible para **BRONLIVAL Easyhaler**, pero si en otras marcas comerciales (budesonida/formoterol).

No está recomendado el uso en niños menores de 6 años de edad.

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de **BRONLIVAL Easyhaler**, cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma.

b) Terapia de mantenimiento y alivio:

BRONLIVAL Easyhaler 160/4,5 se toma como terapia de mantenimiento regular y a demanda en respuesta a los síntomas.



Los pacientes toman una dosis diaria de mantenimiento de BRONLIVAL Easyhaler 160/4,5, y además BRONLIVAL Easyhaler 160/4,5 a demanda en respuesta a los síntomas. Se debe contemplar especialmente en la terapia de mantenimiento y alivio a aquellos pacientes con:

- Control inadecuado del asma y que utilicen frecuentemente un inhalador de alivio.
- Exacerbaciones del asma en el pasado que hayan requerido intervención médica.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones diarias, administradas una inhalación por la mañana y otra en la noche o en 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día. Los pacientes deben realizar 1 inhalación adicional a demanda en respuesta a los síntomas.

Si los síntomas persisten después de unos minutos, deberán realizar una inhalación adicional. En una misma ocasión no deben realizarse más de 6 inhalaciones.

Normalmente no se necesita una dosis diaria superior a 8 inhalaciones, sin embargo, se puede utilizar una dosis total diaria de hasta 12 inhalaciones durante un periodo limitado. A los pacientes que realicen más de 8 inhalaciones al día debe insistir que acudan al médico, ya que es preciso reevaluarles y replantear su terapia de mantenimiento.

Niños y adolescentes menores de 18 años: la terapia de mantenimiento y alivio no está recomendada en niños y adolescentes. Para dosis que no puedan conseguirse con BRONLIVAL Easyhaler, están disponibles otras concentraciones de medicamentos de budesonida/formoterol.

II) Tratamiento del EPOC:

Dosis recomendadas:

Adultos:

BRONLIVAL Easyhaler 320/9: 1 inhalación, dos veces al día.

BRONLIVAL Easyhaler 160/4: 2 inhalaciones, dos veces al día.



Información general

Poblaciones especiales:

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de BRONLIVAL Easyhaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Instrucciones para el uso correcto de BRONLIVAL Easyhaler:

El inhalador se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado con el aire inspirado por las vías respiratorias.

Nota: Es importante instruir al paciente para que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador de BRONLIVAL Easyhaler.
- Agite y accione el inhalador antes de cada inhalación.
- Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada.
- Nunca espire a través de la boquilla, ya que esto produciría una reducción de la dosis liberada. En caso de que esto ocurriera, se debe instruir al paciente para que pulse la boquilla sobre una mesa o la palma de la mano para vaciar el pulverizador y a continuación repetir el proceso de administración.
- No accionar el dispositivo más de una vez seguida sin haber inhalado el polvo. En caso de que esto ocurriera, se debe instruir al paciente para que pulse la boquilla sobre una mesa o la palma de la mano para vaciar el pulverizador y a continuación repetir el proceso de administración.
- Volver a colocar siempre la tapa del inhalador tras su uso para evitar una activación accidental del dispositivo (que podría resultar en una sobredosis o dosificación insuficiente en el siguiente uso).
- Enjuagar la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea.
- Limpiar la boquilla con un paño seco regularmente. No se debe usar nunca agua para limpiarla porque el polvo es susceptible de humedecerse.



- Reemplazar BRONLIVAL Easyhaler cuando el contador alcance el cero, incluso si todavía se puede observar polvo en el inhalador.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento. No se debe interrumpir el tratamiento bruscamente.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de BRONLIVAL Easyhaler. Se debe advertir a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o la EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento con antibióticos, si hay signos de infección.

El tratamiento con BRONLIVAL Easyhaler no se deberá iniciar en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

BRONLIVAL Easyhaler no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes del fármaco es individualizada y se debe ajustar a la gravedad de la enfermedad. Esto se debe tener en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación, sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2 -adrenérgicos y/o corticoides en inhaladores separados.

El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de BRONLIVAL Easyhaler administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas.

Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticoide inhalado solo.



Es preciso vigilar estrechamente las reacciones adversas relacionadas con la dosis en los pacientes que realicen un gran número de inhalaciones de BRONLIVAL Easyhaler a demanda.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, ya sea BRONLIVAL Easyhaler (para los pacientes que utilicen BRONLIVAL Easyhaler como terapia de mantenimiento y de alivio) o un broncodilatador de acción rápida (para aquellos pacientes que toman BRONLIVAL Easyhaler sólo como terapia de mantenimiento).

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de BRONLIVAL Easyhaler que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. El uso preventivo de BRONLIVAL Easyhaler, por ejemplo antes del ejercicio, no se ha estudiado. Las inhalaciones de alivio con BRONLIVAL Easyhaler se deben tomar en respuesta a los síntomas del asma y para el uso habitual.

Durante el tratamiento con BRONLIVAL Easyhaler pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento.

Como sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y dificultad para respirar. Si el paciente sufre un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento además debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe tratar inmediatamente.

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento es a través de la vía inhalatoria a cuando se administra por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, características Cushingoides, inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).



Alteración visual puede ser reportada con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar derivarlo a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras, como la coriorretinopatía central serosa (CSCR, por sus siglas en inglés) las cuales han sido reportadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Se deben tener en cuenta los efectos sobre la densidad mineral ósea, especialmente cuando se prescriban dosis altas durante largos periodos de tiempo. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesonida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de BRONLIVAL Easyhaler a dosis más altas.

Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con BRONLIVAL Easyhaler.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Después de la interrupción de la terapia con esteroides orales, la recuperación puede requerir una cantidad considerable de tiempo, por lo tanto, los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con esteroides orales que cambian a tratamiento con budesonida inhalada pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. En tales circunstancias el funcionamiento del eje HPA debe ser controlado regularmente.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante periodos de estrés, tales como infecciones graves o intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían observarse en una crisis suprarrenal aguda podrían ser un poco imprecisos, aunque pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con budesonida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente.



Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con BRONLIVAL Easyhaler, generalmente se produce una disminución de los efectos sistémicos de los esteroides, que puede provocar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolor en los músculos y articulaciones. Se debe iniciar un tratamiento específico para estas situaciones. Raramente puede sospecharse un efecto glucocorticoideo general insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, en ocasiones es necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales.

Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Cándida*. Si aparece candidiasis, el paciente debe enjuagarse igualmente la boca con agua después de cada inhalación.

BRONLIVAL Easyhaler se debe administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocaliemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados.

El tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 adrenérgicos puede producir hipocaliemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 adrenérgicos con otros medicamentos que pueden inducir hipocaliemia o potencian el efecto hipocalémico, por ejemplo, derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista β_2 adrenérgico. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque grave agudo de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de hipocaliemia. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.



Debido al efecto hiperglicémico de los agonistas $\beta 2$ adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos.

Población pediátrica:

Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado a la dosis mínima en la que se mantiene el control eficaz del asma, si es posible. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse derivar al paciente a un neumólogo/alergólogo pediatra.

Los escasos datos obtenidos en los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de BRONLIVAL Easyhaler sobre la capacidad de conducir y de manejar maquinaria es nula o insignificante.

Embarazo y Lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de BRONLIVAL Easyhaler o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesonida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embrionario en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la combinación.

No se dispone de datos suficientes del empleo del formoterol en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el formoterol produjo reacciones adversas cuando se alcanzaron niveles de exposición sistémicos muy alto.

No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesonida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos.



En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones, pero no es probable que esto sea relevante para humanos tratados con las dosis recomendadas.

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

Sólo se debería utilizar BRONLIVAL Easyhaler durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz de budesonida necesaria para mantener controlado el asma.

Lactancia:

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. No se sabe si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes.

BRONLIVAL Easyhaler sólo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño.

Reacciones Adversas

Puesto que BRONLIVAL Easyhaler contiene budesonida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas β_2 adrenérgicos, como temblor y palpitaciones. Éstos suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. Se ha notificado neumonía en pacientes con EPOC tras la administración de corticoides inhalados.

Las reacciones adversas que se han asociado a budesonida y formoterol se indican a continuación. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$) a



<1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$).

- Infecciones e infestaciones: Frecuentes: candidiasis orofaríngeas.
- Trastornos del sistema inmunológico: Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica.
- Trastornos Endocrinos: Muy Raras: síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Rara: hipocaliemia. Muy rara: hiperglucemia.
- Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño. Muy raras: depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños).
- Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea, temblor. Poco frecuentes: mareo. Muy raras: alteraciones del gusto.
- Trastornos oculares: Poco Frecuentes: visión borrosa. Muy raras: cataratas y glaucoma.
- Trastornos cardíacos: Frecuentes: vértigo. Poco frecuente: taquicardia. Raras: arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles. Muy raras: angina de pecho, prolongación del intervalo QTc.
- Trastornos vasculares: Muy raras: variaciones en la presión arterial.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: irritación leve de garganta, tos, ronquera. Raras: broncoespasmo.
- Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: náuseas.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Poco frecuente: hematomas.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: calambres musculares.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:

La toxicidad que se observó en animales tras la administración de budesonida y formoterol en combinación o por separado constituye una exacerbación de su actividad farmacológica. En estudios de reproducción en animales, los corticoides como la budesonida, inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios con formoterol han demostrado una reducción



de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre.

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas:

Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, cobicistat y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesonida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesonida debe ser lo más largo posible. No se recomienda la terapia de mantenimiento y de alivio en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A4. La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg) un promedio de 6 veces. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida el promedio del aumento fue solamente de 3 veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos de budesonida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesonida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesonida inhalada (dosis única de 1000 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces).

Interacciones farmacodinámicas:

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, BRONLIVAL Easyhaler no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina) y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2 simpaticomiméticos.



La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazina, pueden provocar reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos o anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador potencialmente aditivo.

La hipocaliemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. No se ha observado que la budesonida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

Población pediátrica:

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Sobredosificaciones

La sobredosis de formoterol producirá los efectos típicos de los agonistas β_2 adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocaliemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico.

Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismismo y supresión adrenal.

Si el tratamiento con BRONLIVAL Easyhaler ha de ser interrumpido debido a una sobredosis de formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados.



Almacenaje

Almacenar a no más de 25°C, proteger de la humedad, periodo de eficacia de 24 meses.