

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Budesonide Teva 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore
Budesonide Teva 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Budesonide Teva 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore
Un contenitore monodose contiene:
Principio Attivo: budesonide 0,5 mg

Budesonide Teva 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore
Un contenitore monodose contiene:
Principio Attivo: budesonide 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per nebulizzatore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore è indicato nel trattamento dell'asma bronchiale.
Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore è anche indicato nel trattamento dello pseudocroup (laringite subglottica) molto grave in cui è indicato il ricovero ospedaliero.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Asma bronchiale

Dose iniziale

Il dosaggio di Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore è individuale. La dose iniziale dovrebbe essere:

BAMBINI di età superiore a 3 mesi e fino a 12 anni:

0,25 - 0,5 mg due volte al giorno. In alcuni casi la dose può essere ulteriormente aumentata fino a 1 mg due volte al giorno.

La dose più alta (2 mg al giorno) deve essere considerata solo nei bambini con asma grave e per periodi limitati.

ADULTI E ANZIANI:

0,5 - 1 mg due volte al giorno. In caso di necessità la dose può essere ulteriormente aumentata. Nei casi in cui venisse richiesto un maggior effetto terapeutico è possibile somministrare dosi superiori di Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore; infatti i rischi di effetti sistemici sono bassi, se confrontati con quelli rilevabili a seguito di un trattamento in associazione con glucocorticosteroidi orali.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è individuale. Una volta ottenuti i risultati clinici desiderati, la dose di mantenimento dovrebbe essere gradualmente ridotta fino al raggiungimento della minima quantità necessaria per controllare i sintomi.

Insorgenza dell'effetto

Il miglioramento del controllo dell'asma a seguito della somministrazione di Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore per via inalatoria può verificarsi entro 3 giorni dall'inizio del trattamento, sebbene il massimo beneficio si ottenga dopo 2-4 settimane.

PAZIENTI TRATTATI CON STEROIDI ORALI (vedere anche 4.4)

Budesonide Teva può consentire la sostituzione o la significativa riduzione del dosaggio di glucocorticosteroidi orali, pur mantenendo il controllo dell'asma. Quando si inizia il passaggio dal trattamento con steroidi orali a Budesonide Teva, il paziente deve essere in una fase di relativa stabilità. Una dose elevata di Budesonide Teva deve essere somministrata in associazione con la dose orale di steroide, precedentemente usata, per circa 10 giorni.

Dopo di che, la dose dello steroide orale deve gradualmente essere ridotta (per esempio di 2,5 mg di prednisolone o di un prodotto equivalente, ogni mese) fino al livello più basso possibile. In molti casi è possibile sostituire completamente lo steroide orale con Budesonide Teva. Per ulteriori informazioni sulla sospensione dei corticosteroidi, vedere il paragrafo 4.4.

Istruzioni per l'uso di Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore.

- 1) Agitare delicatamente il contenitore con un movimento rotatorio.
- 2) Tenere il contenitore in posizione verticale ed aprire ruotando l'aletta fino ad apertura del contenitore.
- 3) Mettere l'estremità aperta del contenitore bene all'interno del serbatoio del nebulizzatore e premere lentamente.

Nei contenitori di Budesonide Teva 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore e Budesonide Teva 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore è ben visibile una linea. Quando il contenitore è tenuto capovolto, la linea indica un volume pari a 1 ml. Se deve essere usato solo 1 ml, svuotare il contenuto del contenitore fino a quando la superficie del liquido raggiunge la linea indicata.

Conservare il contenitore con il residuo della sospensione lontano dalla luce. Utilizzare la sospensione residua entro 12 ore. Prima di usare il liquido rimasto, agitare con cura il contenuto con movimento rotatorio. Una volta aperta la busta di alluminio, i contenitori hanno una validità di 3 mesi e devono essere comunque tenuti nella busta protetti dalla luce.

Note:

- 1) Sciacquare la bocca con acqua dopo ogni somministrazione.
- 2) Se viene usata una maschera facciale, bisogna assicurarsi che la maschera aderisca bene durante la nebulizzazione. Lavare il viso dopo il trattamento.

Pulizia:

L'ampolla del nebulizzatore dovrebbe essere pulita dopo ogni somministrazione. Lavare l'ampolla del nebulizzatore ed il boccaglio o la maschera facciale con acqua calda di rubinetto usando un detergente delicato o seguire le istruzioni del produttore. Sciacquare bene ed asciugare l'ampolla ricongiungendola al compressore e all'inalatore.

TAVOLA DEI DOSAGGI

Dosaggio in mg	Volume di Budesonide Teva Sospensione per nebulizzatore	
	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	1 ml*	-
0,5	2 ml	-
0,75	3 ml	-
1	-	2 ml
1,5	-	3 ml
2	-	4 ml

* Il prodotto deve essere miscelato con soluzione fisiologica 0,9% fino a raggiungere il volume di 2 ml.

Laringite subglottica (pseudocroup)

Nei neonati e bambini affetti da pseudocroup, la dose comunemente impiegata è di 2 mg di budesonide nebulizzata. Questa dose viene assunta in singola somministrazione o in due dosi da 1 mg a 30 minuti di distanza l'una dall'altra. La somministrazione può essere ripetuta ogni 12 ore per un massimo di 36 ore o fino a miglioramento clinico.

INFORMAZIONI PER IL CORRETTO USO DI BUDESONIDE TEVA

Il tempo di nebulizzazione e la quantità del farmaco erogata da un nebulizzatore dipendono dalla velocità di flusso del compressore e dal volume di riempimento.

In vitro, la quantità di budesonide erogata dal nebulizzatore dipende dalla velocità di flusso del compressore e dal volume di riempimento.

In vitro la quantità di budesonide erogata dal nebulizzatore varia tra il 30-70% della dose nominale, in funzione del tipo di nebulizzatore e compressore utilizzato e non tutti i nebulizzatori e compressori sono idonei per l'uso di Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore.

Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore deve essere somministrato con un nebulizzatore jet dotato di bocaglio o adeguata maschera facciale.

Per ottenere la massima erogazione di budesonide è richiesto un compressore che garantisca un flusso da 5 a 8 l/min e un volume di riempimento di 2-4 ml. Gli studi eseguiti in vivo hanno dimostrato che la dose di budesonide nebulizzata somministrata ai pazienti varia tra l'11 ed il 22% della dose nominale.

Si consiglia, per i bambini, l'uso di una maschera facciale a perfetta tenuta e ben aderente, in grado di ottimizzare la dose somministrata di budesonide.

A causa della piccola quantità erogata di budesonide, i nebulizzatori ultrasonici non dovrebbero essere utilizzati per somministrare Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore.

Al fine di ridurre la comparsa di infezioni orofaringee da candida i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua dopo ogni somministrazione.

Se viene usata una maschera facciale, bisogna assicurarsi che la maschera aderisca bene durante la nebulizzazione. Dopo l'uso della maschera facciale, è importante che il paziente o chi si prende cura di lui lavi la pelle del viso con acqua per prevenire le irritazioni.

Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo che si trova nella confezione di ogni nebulizzatore.

Pulire e mantenere il nebulizzatore secondo le istruzioni fornite dal produttore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore non determina un rapido miglioramento degli episodi acuti di asma, per i quali si consiglia di utilizzare un broncodilatatore a breve durata di azione. Il medico curante deve valutare con attenzione i casi di pazienti che non traggono beneficio dall'uso dei broncodilatatori a breve durata di azione o che aumentano il numero delle inalazioni rispetto all'usuale. In questi casi il medico deve valutare la necessità di incrementare la terapia con farmaci anti-infiammatori, ad esempio aumentando le dosi di budesonide per via inalatoria o iniziando una terapia orale con glucocorticosteroidi.

Pazienti che hanno necessitato di una terapia di emergenza con alte dosi di corticosteroidi o di un trattamento prolungato con dosi di corticosteroidi inalatori maggiori di quelle consigliate, possono essere a rischio di inibizione surrenalica. Questi pazienti, quando esposti a gravi stress, possono manifestare segni e sintomi di insufficienza surrenalica. Un ulteriore trattamento con corticosteroidi sistemici dovrebbe essere preso in considerazione durante periodi di stress o negli interventi chirurgici.

Particolare attenzione va posta nel trasferire un paziente dalla terapia glucocorticosteroidea sistemica a quella per via inalatoria in quanto può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Durante questo periodo di soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale i pazienti possono manifestare segni e sintomi di insufficienza surrenalica se esposti a traumi, interventi chirurgici, infezioni (in particolare gastroenteriti) o altre condizioni associate ad una grave perdita di elettroliti. Durante questi episodi Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore, alle dosi raccomandate, è in grado di controllare i sintomi dell'asma, ma non ripristina le quantità fisiologiche dei glucocorticosteroidi sistemici e non promuove un'attività mineralcorticoide sufficiente per far fronte alle emergenze.

Durante la fase di soppressione della terapia glucocorticosteroidea sistemica alcuni pazienti possono manifestare malessere generico come ad esempio dolori muscolari e articolari. Una insufficienza glucocorticosteroidea generale dovrebbe essere sospettata nei rari casi di comparsa di sintomi quali stanchezza, mal di testa, nausea, vomito e depressione nonostante il mantenimento o addirittura il miglioramento della funzionalità polmonare. In questi casi può rendersi a volte necessario un temporaneo aumento della dose dei glucocorticosteroidi orali.

Tali pazienti devono essere incoraggiati a proseguire la terapia con Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore ma devono essere monitorati per segni obiettivi di insufficienza surrenalica.

In caso di evidenza di insufficienza surrenalica, la dose di corticosteroide sistemico deve essere temporaneamente aumentata e il trasferimento a Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore può proseguire successivamente, più lentamente.

Durante i periodi di stress o durante un attacco di asma grave, i pazienti che stanno sostituendo il trattamento steroideo sistemico con la terapia per via inalatoria possono necessitare di un trattamento supplementare con corticosteroidi sistemici.

La sostituzione del trattamento steroideo sistemico con la terapia per via inalatoria a volte può rendere manifeste allergie, come ad esempio riniti ed eczemi, precedentemente controllate dal trattamento steroideo sistemico. Queste manifestazioni allergiche possono essere sintomaticamente controllate con farmaci antistaminici e/o con preparazioni topiche.

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: la sindrome di Cushing, conformazione Cushingoide, soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, densità ossea ridotta, cataratta e glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini).

È importante, quindi che la dose del corticosteroide per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma.

Budesonide Teva deve essere utilizzato con cautela nei bambini. Quindi, sulla scorta di quanto sopra riportato, una volta ottenuto il controllo dell'asma, la dose da utilizzare nel trattamento di mantenimento deve essere la minima efficace.

Una ridotta funzionalità epatica influisce sull'eliminazione dei corticosteroidi, causando una ridotta velocità di eliminazione ed un'esposizione sistemica più elevata. Tenere in considerazione la possibilità di effetti collaterali sistemici. Ciò può essere clinicamente rilevante nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

L'uso concomitante di ketoconazolo, di inibitori delle HIV-proteasi o di altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato. Se questo non fosse possibile, bisogna far trascorrere il più lungo intervallo di tempo possibile tra i due trattamenti (vedere paragrafo 4.5).

Durante la terapia con corticosteroidi per via inalatoria si può manifestare candidiasi orale. Questa infezione può richiedere il trattamento con una appropriata terapia antifungina, ed in alcuni pazienti può essere necessario interrompere la terapia. (vedere paragrafo 4.2).

Come per altre terapie inalatorie, anche l'assunzione di budesonide può essere associata a broncospasmo paradossale, caratterizzato da un immediato aumento del sibilo, subito dopo l'assunzione della budesonide stessa. Se tale evenienza dovesse verificarsi, il trattamento con budesonide deve essere immediatamente sospeso, il paziente riesaminato e, se necessario, bisogna prescrivere una terapia alternativa.

È necessaria una speciale cautela in pazienti affetti da tubercolosi polmonare attiva o quiescente, ed in pazienti con infezioni fungine o virali delle vie aeree. Budesonide Teva deve essere usato con cautela in pazienti affetti da infezioni micotiche e virali (quali morbillo e varicella) e in quelli con glaucoma e cataratta.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Influenza sulla crescita

Si raccomanda di monitorare con regolarità l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivalutata con l'obiettivo di ridurre la dose di corticosteroidi inalati. I benefici della terapia con corticosteroidi e i possibili rischi di soppressione della crescita devono essere attentamente valutati. Inoltre, occorre prendere in considerazione la possibilità di indirizzare il paziente a uno specialista in pneumologia pediatrica.

Polmonite nei pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

Note relative ad un uso corretto del medicinale:

- 1) Sciacquare la bocca con acqua dopo ogni somministrazione.
- 2) Se viene usata una maschera facciale, bisogna assicurarsi che la maschera aderisca bene durante la nebulizzazione. Lavare il viso dopo il trattamento.

Pulizia del nebulizzatore a seguito dell'uso del medicinale:

L'ampolla del nebulizzatore dovrebbe essere pulita dopo ogni somministrazione. Lavare l'ampolla del nebulizzatore ed il boccaglio o la maschera facciale con acqua calda di rubinetto usando un detergente delicato o seguire le istruzioni del produttore. Sciacquare bene ed asciugare l'ampolla ricongiungendola al compressore e all'inalatore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state osservate interazioni di budesonide con nessun altro farmaco utilizzato nel trattamento dell'asma.

Il metabolismo di budesonide è prevalentemente mediato dal CYP3A4. Gli inibitori di questo enzima, ad es. ketoconazolo e itraconazolo e gli inibitori delle HIV-proteasi, possono quindi aumentare di diverse volte l'esposizione sistemica alla budesonide, vedere paragrafo 4.4.

Non essendo disponibili dati per avvalorare una raccomandazione relativa al dosaggio, bisogna evitare la combinazione di questi farmaci. Se questo non fosse possibile, bisogna far trascorrere il più lungo intervallo di tempo possibile tra i due trattamenti, e si potrebbe prendere in considerazione di ridurre la dose di budesonide.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

I dati limitati riguardanti questa interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria, indicano che, se viene somministrata una dose di 200 mg di itraconazolo una volta al giorno in concomitanza con budesonide per via inalatoria (una singola dose di 1000 µg), si possono osservare marcati aumenti dei livelli plasmatici (in media di quattro volte).

Le concentrazioni plasmatiche aumentate di budesonide e i maggiori effetti dei corticosteroidi sono stati osservati in donne trattate anche con estrogeni e contraccettivi steroidei, ma nessun effetto è stato osservato in caso di uso concomitante di budesonide e contraccettivi orali a basso dosaggio.

A causa della soppressione surrenalica, il test di stimolazione con ACTH per la diagnosi dell'insufficienza corticosurrenalica potrebbe dare falsi risultati (bassi valori).

Studi di cinetica condotti nei soggetti sani trattati con budesonide con o senza cimetidina alla dose di 1000 mg al giorno hanno evidenziato, dopo una singola dose, un leggero effetto inibitorio sul metabolismo epatico di budesonide con o senza cimetidina (valori per C_{max} in nmol/l e di biodisponibilità sistemica in % di budesonide con o senza cimetidina rispettivamente di 3.3 vs. 5.1 nmol/l e 10 vs. 12%). Quanto sopra evidenziato non ha rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I risultati ricavati da un ampio studio epidemiologico prospettico e dall'esperienza post-marketing su scala mondiale indicano che durante la gravidanza budesonide assunta per via inalatoria non causa effetti avversi sulla salute del feto/nascituro.

È importante, sia per il feto sia per la madre, mantenere un adeguato trattamento dell'asma durante la gravidanza.

Come per altri medicinali la somministrazione di budesonide durante la gravidanza richiede la valutazione dei benefici terapeutici della madre rispetto ai rischi del feto.

Budesonide è escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di budesonide, non sono attesi effetti sul lattante. Budesonide può essere impiegata durante l'allattamento.

Una dose di mantenimento con budesonide per via inalatoria (200 o 400 µg due volte al giorno) in donne asmatiche in allattamento determina un'esposizione sistemica a budesonide trascurabile nell'infante allattato al seno.

In uno studio di farmacocinetica, la dose giornaliera stimata per il lattante era pari allo 0.3% della dose giornaliera assunta dalla madre per entrambi i livelli di dosaggio, e la media delle concentrazioni plasmatiche nei lattanti è stato stimato essere di 1/600 delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presupponendo una completa biodisponibilità orale per il lattante. Le concentrazioni di budesonide nei campioni di plasma dei lattanti sono sempre risultate al di sotto del limite di quantificazione.

Basandosi sui dati ottenuti con l'impiego di budesonide per via inalatoria, e sul fatto che la budesonide mostra un profilo farmacocinetico lineare entro l'intervallo di dosi terapeutiche dopo somministrazione intranasale, inalatoria, orale e rettale, alle dosi terapeutiche di budesonide l'esposizione del lattante è presumibilmente bassa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Budesonide Teva non altera la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le sperimentazioni cliniche, la letteratura e l'esperienza dovuta alla commercializzazione del farmaco suggeriscono che si possano verificare le seguenti reazioni avverse.

Le seguenti definizioni si riferiscono all'incidenza di effetti indesiderati:

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Comune: candidiasi orofaringea (vedere il paragrafo 4.2), polmonite (nei pazienti con BPCO) (vedere il paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità* immediate e ritardate che includono eruzione cutanea, dermatite da contatto, orticaria, angioedema e reazione anafilattica.

Patologie endocrine

Raro: segni e sintomi degli effetti sistemici dei corticosteroidi, tra cui soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ritardo nella crescita**.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea.

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia* e depressione*.

Raro: irrequietezza, nervosismo, comportamento anormale (particolarmente nei bambini).

Non nota: disturbo del sonno, iperattività psicomotoria e aggressività.

Patologie del sistema nervoso

Non comune: tremore.

Patologie dell'occhio

Non comune: cataratta* e visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4).

Non nota: glaucoma.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, raucedine, irritazione della gola.

Raro: broncospasmo; anche nel bambino: disfonia, raucedine.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: contusione e strie della cute.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: spasmi muscolari.

*Fare riferimento alla sezione "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", riportata sotto.

**Fare riferimento alla sezione "Popolazione pediatrica", riportata sotto.

Raramente, per meccanismi non noti, i farmaci somministrati per via inalatoria possono causare broncospasmo.

Con la somministrazione per via inalatoria di glucocorticosteroidi possono occasionalmente manifestarsi segni e sintomi di effetti glucocorticosteroidi sistemici tra i quali l'ipofunzionalità surrenalica e riduzione della velocità di crescita che probabilmente dipendono dalla dose, dal tempo di esposizione, dal trattamento concomitante e precedente con steroidi e dalla sensibilità individuale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati osservati alcuni casi di irritazione della pelle del viso, come esempio di reazione di ipersensibilità, a seguito dell'uso della maschera facciale per la nebulizzazione. Per prevenire l'irritazione, la pelle del viso deve essere lavata con acqua dopo l'uso della maschera facciale.

In studi controllati con placebo, la cataratta è stata riportata anche con frequenza non comune nel gruppo placebo.

Sono stati raggruppati gli studi clinici di 13119 pazienti trattati con budesonide per via inalatoria e 7278 pazienti trattati con placebo. La frequenza di comparsa dell'ansia era 0,52%, nei pazienti trattati con budesonide assunta per via inalatoria e 0,63% nei pazienti trattati con placebo; quella della depressione è stata 0,67% nei pazienti trattati con budesonide assunta per via inalatoria e 1,15% nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

A causa del rischio di ritardo di crescita nella popolazione pediatrica, la crescita deve essere monitorata come descritto nel paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto con Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore, anche in dosi elevate, non dovrebbe causare problemi clinici. In caso di uso cronico del prodotto a dosi eccessive si possono manifestare effetti sistemici glucocorticosteroidi quali ipercorticismo e soppressione surrenalica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per i disturbi di ostruzione delle vie respiratorie per aerosol, glucocorticoidi; codice ATC: R03BA02.

Budesonide è un glucocorticosteroide ad elevata attività antinfiammatoria.

Attività antinfiammatoria topica

L'esatto meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento dell'asma non è completamente noto. Sono probabilmente importanti attività antinfiammatorie quali l'inibizione del rilascio dei mediatori infiammatori e l'inibizione della risposta immunitaria mediata dalle citochine. La potenza intrinseca di budesonide, misurata come affinità nei confronti dei recettori per i glucocorticoidi, è di circa 15 volte più elevata, rispetto a quella di prednisolone.

Uno studio clinico condotto in pazienti asmatici, in cui la somministrazione di budesonide per via inalatoria è stata confrontata con quella per via orale, in concentrazioni plasmatiche simili, ha dimostrato un'evidenza di efficacia statisticamente significativa con la somministrazione per via inalatoria, ma non con la somministrazione per via orale, rispetto al placebo. Pertanto, l'effetto terapeutico di dosi convenzionali di budesonide, somministrata per via inalatoria, può essere ampiamente attribuito all'azione locale nel tratto respiratorio.

Budesonide, negli studi di broncostimolazione negli animali e nei pazienti, ha dimostrato di avere un'azione antianafilattica e antinfiammatoria che si manifesta con una immediata diminuzione sia dell'ostruzione bronchiale, sia della reazione allergica ritardata. Budesonide, nei pazienti iperattivi, è in grado di ridurre la reazione delle vie aeree all'istamina ed alla metacolina.

Reattività delle vie respiratorie

La terapia con budesonide per via inalatoria è stata usata nella prevenzione dell'asma indotto da esercizio. Dopo una singola dose di budesonide in polvere somministrata per inalazione orale, si ottiene in poche ore un miglioramento della funzionalità polmonare. È comunque necessario effettuare alcune settimane di trattamento, con budesonide somministrata per via inalatoria orale, prima di ottenere gli effetti terapeutici.

Influenza sulle concentrazioni plasmatiche di cortisolo

Studi condotti su volontari sani con budesonide polvere per inalazione hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico e urinario. Alle dosi raccomandate, la budesonide polvere per inalazione causa effetti significativamente inferiori sulla funzione surrenalica rispetto al prednisone 10 mg, come dimostrato dal test dell'ACTH.

Popolazione pediatrica

Clinica – asma

L'efficacia della budesonide sospensione per nebulizzatore è stata valutata in un ampio numero di studi e ne è stata dimostrata l'efficacia sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici come farmaco assunto una o due volte al giorno per il trattamento profilattico dell'asma persistente.

Clinica – croup

Una serie di studi su bambini affetti da croup ha confrontato budesonide sospensione per nebulizzatore con placebo. Sono riportati qui di seguito alcuni esempi di studi rappresentativi che hanno valutato l'impiego

della budesonide sospensione per nebulizzatore per il trattamento di bambini affetti da crup.

Efficacia nei bambini con croup di grado da lieve a moderato

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 87 bambini (di età compresa tra 7 mesi e 9 anni) ricoverati in ospedale con diagnosi clinica di crup per determinare se la budesonide sospensione per nebulizzatore migliora il punteggio dei sintomi di crup o riduce la durata del ricovero ospedaliero. È stata somministrata una dose iniziale di budesonide sospensione per nebulizzatore (2 mg) o di placebo seguita da 1 mg di budesonide o da placebo ogni 12 ore. La budesonide ha migliorato in modo statisticamente significativo il punteggio di crup a 12 e a 24 ore e a 2 ore nei pazienti con un punteggio iniziale dei sintomi di crup superiore a 3. È stata inoltre riscontrata una riduzione del 33% della durata del ricovero.

Efficacia nei bambini con croup di grado da moderato a severo

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha confrontato l'efficacia di budesonide sospensione per nebulizzatore e di placebo nel trattamento di crup in 83 neonati e bambini (di età compresa tra 6 mesi e 8 anni) ricoverati in ospedale per crup. Ai pazienti sono stati somministrati 2 mg di budesonide o placebo ogni 12 ore per un massimo di 36 ore o fino alle dimissioni dall'ospedale. Il punteggio totale dei sintomi di crup è stato valutato a 0, 2, 6, 12, 24, 36 e 48 ore dopo la dose iniziale. A 2 ore, sia il gruppo budesonide che il gruppo placebo hanno evidenziato un miglioramento analogo in termini di punteggio dei sintomi di crup, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. A 6 ore, il punteggio dei sintomi di crup del gruppo budesonide è risultato significativamente migliorato rispetto a quello del gruppo placebo; tale miglioramento rispetto a placebo è risultato altrettanto evidente a 12 e a 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli adulti, la disponibilità sistemica di budesonide dopo somministrazione di budesonide sospensione per nebulizzatore tramite nebulizzatore jet è risultata circa il 15% della dose nominale e dal 40% al 70% della dose somministrata ai pazienti. Una frazione minore del farmaco disponibile sistemicamente proviene dal farmaco ingerito. La massima concentrazione plasmatica, che si verifica fra i 10 e i 30 minuti dall'inizio della nebulizzazione, è di circa 4 nmol/L dopo somministrazione di una dose singola di 2 mg.

Distribuzione

La budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 l/kg. Il valore medio del legame alle proteine plasmatiche è in media dell'85-90%.

Biotrasformazione

La budesonide è soggetta a un grado esteso ($\approx 90\%$) di biotrasformazione al primo passaggio attraverso il fegato in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6 β -idrossibudesonide e 16 α -idrossiprednisolone, è meno dell'1% di quella della budesonide. Il metabolismo della budesonide è mediato principalmente da CYP3A, sottofamiglia del citocromo p450.

Eliminazione

I metaboliti della budesonide sono escreti come tali o in forma coniugata principalmente attraverso i reni. Nelle urine non è stata riscontrata la presenza di budesonide immoificata. Negli adulti sani la budesonide ha elevata clearance sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita terminale della budesonide dopo somministrazione ev è in media di 2-3 ore.

Linearità

Alle dosi clinicamente rilevanti la cinetica della budesonide è di tipo proporzionale alla dose.

Popolazione pediatrica

La budesonide ha una clearance sistemica di circa 0,5 l/min nei bambini asmatici di 4-6 anni. Per ogni kg di peso corporeo, i bambini hanno una clearance circa il 50% maggiore di quella degli adulti. Nei bambini

asmatici, l'emivita terminale della budesonide dopo inalazione è di circa 2,3 ore, valore approssimativamente analogo a quello riscontrabile nel soggetto adulto sano. Nei bambini asmatici di 4-6 anni, la disponibilità sistemica della budesonide dopo somministrazione di budesonide sospensione per nebulizzatore tramite nebulizzatore jet (Pari LC Jet Plus® con compressore Pari Master®) è di circa il 6% della dose nominale e di circa il 26% della dose somministrata al paziente. La disponibilità sistemica nei bambini è circa la metà di quella del soggetto adulto sano. Nei bambini asmatici di 4-6 anni, la concentrazione plasmatica massima, che si verifica circa 20 minuti dopo l'inizio della nebulizzazione, è di circa 2,4 nmol/l dopo somministrazione di una dose di 1 mg. Nei bambini di 4-6 anni, l'esposizione (C_{max} e AUC) della budesonide dopo somministrazione di una dose singola di 1 mg mediante nebulizzazione è paragonabile a quella riscontrabile nel soggetto adulto sano trattato con pari dose erogata dallo stesso sistema di nebulizzazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di budesonide è bassa e le manifestazioni tossiche evidenziate hanno carattere simile alle manifestazioni evidenziate utilizzando glucocorticosteroidi di confronto (beclometasone dipropionato, fluocinolone acetato). I risultati degli studi di tossicità subacuta e cronica dimostrano che gli effetti sistemici di budesonide sono o meno gravi, o simili a quelli osservati dopo somministrazione di altri glucocorticosteroidi, ad esempio, diminuzione dell'incremento ponderale, atrofia dei tessuti linfoidi e dei surreni.

È stata evidenziata, in uno studio di carcinogenesi condotto su ratti maschi, una certa incidenza di gliomi cerebrali. Tale patologia non è stata osservata nello stesso studio ripetuto, nel quale l'incidenza di comparsa di gliomi non cambia tra i gruppi trattati (con budesonide, prednisolone, triamcinolone acetato) e il gruppo di controllo. Studi di cancerogenesi condotti nei ratti maschi hanno consentito di osservare alterazioni epatiche (neoplasie primarie epatocellulari) che sono state confermate in un altro studio effettuato trattando gli animali con budesonide e con glucocorticosteroidi di riferimento. Queste manifestazioni sono probabilmente da mettersi in relazione ad effetti recettoriali dei glucocorticosteroidi. L'esperienza clinica disponibile evidenzia che non ci sono elementi per affermare che budesonide, o altri glucocorticosteroidi, causano gliomi cerebrali o neoplasie primarie epatocellulari nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato, sodio cloruro, polisorbato 80, acido citrico monoidrato, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Budesonide Teva sospensione per nebulizzatore può essere miscelato con soluzione fisiologica 0,9% o con soluzioni di terbutalina, salbutamolo, sodio cromoglicato o ipratropium bromuro.

6.3 Periodo di validità

2 anni a confezionamento integro (contenitori racchiusi in una busta di alluminio). Dopo l'apertura della busta di alluminio, i contenitori ivi inclusi hanno una validità di 3 mesi. Il periodo di validità dopo prima apertura del contenitore è 12 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore monodose in LDPE contenente 2 ml di sospensione. Confezioni da 20 contenitori monodose sigillati a gruppi di 5 in busta di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Budesonide Teva 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore – 20 contenitori da 2 ml - AIC n. 035586015
Budesonide Teva 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore – 20 contenitori da 2 ml - AIC n. 035586027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Dicembre 2004

Data del rinnovo più recente: 25 Settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO