

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spirocort 0,125 mg/ml sospensione per nebulizzatore  
Spirocort 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore  
Spirocort 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Spirocort 0,125 mg/ml sospensione per nebulizzatore  
1 contenitore monodose contiene:  
principio attivo: budesonide 0,25 mg

Spirocort 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore  
1 contenitore monodose contiene:  
principio attivo: budesonide 0,5 mg

Spirocort 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore  
1 contenitore monodose contiene:  
principio attivo: budesonide 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione per nebulizzatore.  
Sospensione da bianca a quasi bianca.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Spirocort sospensione per nebulizzatore è indicato nel trattamento dell'asma bronchiale incluso nei pazienti che non sono in grado di impiegare correttamente inalatori spray o a polvere secca.  
Spirocort sospensione per nebulizzatore è anche indicato nel trattamento della laringite subglottica molto grave (pseudocroup) in cui è indicato il ricovero ospedaliero.

#### **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

##### Asma bronchiale

##### **DOSE INIZIALE**

Il dosaggio di Spirocort sospensione per nebulizzatore è individuale.

Dose iniziale raccomandata:

**BAMBINI** di 6 mesi o più grandi: dose giornaliera totale di 0,25-0,5 mg. Nei pazienti in terapia con steroidi orali, è possibile iniziare con una dose giornaliera totale iniziale più alta, per esempio 1 mg. 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 Spirocort sospensione da nebulizzare; infatti i rischi di effetti sistemici sono bassi, se confrontati con quelli rilevabili a seguito di un trattamento in associazione con steroidi 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 Spirocort 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)

Spirocort sospensione per nebulizzatore può consentire la sostituzione o la significativa riduzione del dosaggio di steroidi orali, mantenendo il controllo dell'asma.

Quando si inizia il trasferimento dalla terapia corticosteroidica orale a quella con Spirocort, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. Una dose elevata di Spirocort viene quindi somministrata in combinazione con la dose orale precedentemente usata per circa 10 giorni.

Dopo di che, la dose di steroidi per via orale deve essere gradualmente ridotta (per esempio di 2,5 milligrammi di Prednisolone o equivalente ogni mese) al livello più basso possibile. In molti casi, è possibile sostituire completamente lo steroide orale con Spirocort. Per ulteriori informazioni sulla sospensione dei corticosteroidi, vedere paragrafo 4.4.

#### SUDDIVISIONE DELLA DOSE E MISCELAZIONE

Spirocort sospensione per nebulizzatore può essere miscelato con soluzione fisiologica 0,9% e con soluzioni da nebulizzazione di terbutalina, salbutamolo, fenoterolo, acetilcisteina, sodio cromoglicato o ipratropium.

La miscela deve essere utilizzata entro 30 minuti.

Il contenuto del contenitore monodose può essere suddiviso per consentire un aggiustamento del dosaggio.

Sui contenitori monodose di Spirocort 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore e Spirocort 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore è ben visibile una linea. Quando il contenitore monodose è tenuto capovolto, la linea indica un volume pari a 1 ml.

Se deve essere usato solo 1 ml, svuotare il contenuto del contenitore monodose fino a quando la superficie del liquido raggiunge la linea indicata.

Conservare il contenitore monodose aperto nella busta, lontano dalla luce.

Il contenitore monodose, quando è aperto, deve essere utilizzato 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 monodose hanno una validità di 3 mesi e devono essere tenuti nella busta protetti dalla luce.

#### TAVOLA DEI DOSAGGI

Dosaggio in mg	Volume di Spirocort sospensione da nebulizzare		
	0,125 mg/ml	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	2 ml	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

Nei neonati e nei bambini con laringite subglottica la dose abituale è di 2 mg di Spirocort sospensione da nebulizzare che possono essere dati con una somministrazione unica o con due somministrazioni da 1 mg a distanza di 30 minuti una dall'altra. Il dosaggio può essere ripetuto ogni 12 ore per un massimo di 36 ore o fino a miglioramento clinico.

### ISTRUZIONI PER IL CORRETTO USO DI SPIROCORT SOSPENSIONE DA NEBULIZZARE

Spirocort sospensione per nebulizzatore deve essere somministrato con un nebulizzatore jet dotato di boccaglio o adeguata maschera facciale. Il nebulizzatore deve essere collegato ad un compressore con flusso adeguato (5-8 l/min) e un volume di riempimento di 2-4 ml. Nebulizzatori a ultrasuoni non sono adatti per la somministrazione di Spirocort sospensione da nebulizzare.

### Istruzioni per l'uso

- 1) Agitare delicatamente il contenitore monodose con un movimento rotatorio.
- 2) Tenere il contenitore monodose in posizione verticale (vedere la figura) ed aprire ruotando l'aletta fino ad apertura del contenitore.



- 3) Mettere l'estremità aperta del contenitore monodose ben dentro il serbatoio del nebulizzatore e premere lentamente.

### NOTE:

- 1) Il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione al fine di ridurre al minimo il rischio di comparsa di infezioni orofaringee da candida.
- 2) È importante informare il paziente/l'assistente sanitario di lavare il viso con acqua dopo l'utilizzo della mascherina per prevenire l'irritazione della pelle del viso.
- 3) Se viene usata una maschera facciale, bisogna assicurarsi che la maschera aderisca bene durante la nebulizzazione. Dopo l'uso della maschera facciale, lavare il viso con acqua per prevenire le irritazioni.
- 4) Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo che si trova nella confezione di ogni nebulizzatore.
- 5) Pulire e mantenere il nebulizzatore secondo le istruzioni fornite dal produttore.

### PULIZIA

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

### 4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità a budesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Spirocort sospensione per nebulizzatore non è destinato al rapido miglioramento degli episodi acuti di asma, per i quali è necessario utilizzare un broncodilatatore a breve durata di azione.

Il medico 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 antinfiammatori, ad esempio aumentando le dosi di budesonide per via inalatoria o iniziando un ciclo di terapia orale con glucocorticosteroidi.

Particolare attenzione va posta nel trasferire i pazienti dalla terapia con steroidi orali in quanto può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Possono essere a rischio anche i pazienti che hanno richiesto terapie di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria. Tali pazienti possono mostrare segni e sintomi di insufficienza surrenalica se esposti a stress severo. In periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione deve essere presa in considerazione una copertura supplementare con corticosteroidi per via sistemica.

Durante la fase di soppressione della terapia glucocorticosteroidica sistemica alcuni pazienti possono manifestare malessere generico come ad esempio dolori muscolari e articolari. Una insufficienza glucocorticosteroidica generale deve essere sospettata nei rari casi di comparsa di sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi può essere a volte necessario un incremento temporaneo della dose di glucocorticosteroidi orale.

Nel periodo di sospensione del trattamento con steroidi orali alcuni pazienti possono manifestare sintomi di soppressione glucocorticosteroidica sistemica, quali dolori articolari e/o muscolari, stanchezza e depressione nonostante il mantenimento o, addirittura, il miglioramento della funzionalità polmonare. Tali pazienti devono essere incoraggiati a proseguire la terapia con Spirocort sospensione da nebulizzare ma devono essere monitorati per segni obiettivi di insufficienza surrenalica. In caso di evidenza di insufficienza surrenalica, la dose di corticosteroidi sistemici deve essere temporaneamente aumentata e il trasferimento a Spirocort sospensione da nebulizzare può proseguire successivamente, più lentamente. Durante 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 devono essere sintomaticamente controllate con farmaci antistaminici e/o con preparazioni topiche.

Una ridotta funzionalità epatica influisce sull'eliminazione dei glucocorticosteroidi, determinando una ridotta velocità di eliminazione e un'esposizione sistemica più elevata. Ciò può essere clinicamente rilevante nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

E' necessario essere consapevoli dei possibili effetti collaterali sistemici.

Si deve evitare l'impiego concomitante di ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV o altri potenti inibitori del CYP3A4. Se ciò non è possibile, il periodo di tempo che intercorre tra i due trattamenti deve essere il più lungo possibile (vedere anche 4.5).

Particolare cautela è necessaria nel caso di pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e nei pazienti con infezioni fungine o virali delle vie respiratorie.

Spirocort deve essere usato con cautela in pazienti affetti da infezioni micotiche e virali (quali morbillo e varicella) e in quelli con glaucoma e cataratta. Durante la terapia con corticosteroidi per via inalatoria può insorgere una candidosi orale. Questa infezione può richiedere il trattamento con una terapia antifungina appropriata e in alcuni pazienti può essere necessario interrompere il trattamento (vedere anche 4.2).

Nel trattamento a lungo termine, con alte dosi di Spirocort, possono verificarsi effetti locali e sistemici nell'uomo. Gli effetti sistemici nel trattamento con corticosteroidi inalatori si verificano con meno frequenza rispetto a quelli verificatisi durante il trattamento con corticosteroidi orali.

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, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). E' importante quindi che la dose di corticosteroidi per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo

dell'asma. 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. Spirocort deve essere utilizzato con cautela nei bambini.

Analogamente a quanto accade con altre terapie somministrate per via inalatoria, può insorgere un broncospasmo paradossale con un aumento immediato della dispnea sibilante dopo la somministrazione. In tale caso, si deve interrompere immediatamente il trattamento con budesonide per via inalatoria, si deve sottoporre il paziente a una valutazione e si deve iniziare una terapia alternativa, se necessario.

#### Influenza sulla crescita

Si raccomanda che l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria, sia periodicamente controllata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivalutata allo scopo di ridurre la dose di corticosteroidi per via inalatoria. I benefici della terapia con corticosteroidi e il possibile rischio di soppressione della crescita devono essere attentamente valutati. Inoltre, si deve considerare di indirizzare il paziente ad uno specialista pneumologo pediatra.

### **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 principalmente mediato dal CYP3A4, isoenzima del citocromo P450. Gli inibitori di tale enzima, quali ketoconazolo e itraconazolo, possono quindi aumentare l'esposizione sistemica a budesonide di parecchie volte (vedere 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.

In base a un numero limitato di dati riguardanti questa interazione per dosi elevate di budesonide somministrate per via inalatoria, possono verificarsi aumenti notevoli dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) in caso di somministrazione di itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola pari a 1000 µg).

Sono state rilevate concentrazioni plasmatiche aumentate ed effetti potenziati dei corticosteroidi nelle donne trattate anche con estrogeni e steroidi contraccettivi, mentre non è stato osservato alcun effetto con l'impiego di budesonide e l'assunzione concomitante di contraccettivi orali a basse dosi.

Dato che la funzione delle ghiandole surrenali può essere inibita, un test di stimolazione con ACTH per diagnosticare un'eventuale insufficienza ipofisaria potrebbe fornire risultati falsati (valori bassi).

Alle dosi raccomandate, cimetidina ha un leggero effetto sulla farmacocinetica di budesonide somministrata per via orale, non rilevante clinicamente.

### **4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

I risultati emersi da ampi studi epidemiologici prospettici e dall'esperienza *post-marketing* su scala mondiale non indicano alcun effetto avverso sulla salute del feto/neonato con l'impiego di budesonide per via inalatoria durante la gravidanza.

Analogamente a quanto avviene con altri farmaci, per la somministrazione di budesonide durante la gravidanza è necessario valutare i benefici attesi per la madre rispetto ai rischi per il feto.

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

La terapia di mantenimento con budesonide per via inalatoria (200 o 400 microgrammi due volte al giorno) in donne asmatiche in allattamento determina un'esposizione sistemica a budesonide trascurabile nei bambini allattati 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 nel lattante è stata stimata essere pari a 1/600 delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presupponendo una completa biodisponibilità orale per il lattante. Le concentrazioni di budesonide riscontrate nei campioni di plasma del lattante 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 budesonide mostra un profilo farmacocinetico lineare entro l'intervallo di dosi terapeutiche dopo somministrazione per via nasale, inalatoria, orale e rettale, alle dosi terapeutiche di budesonide, l'esposizione del lattante è presumibilmente bassa.

#### 4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E DI USARE MACCHINARI

Spirocort sospensione per nebulizzatore non influisce sulla 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 (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ).

SOC	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni da Candida nell'orofaringe
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediate o tardive* che includono rash, dermatite da contatto, orticaria, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Raro	Segni e sintomi degli effetti dei corticosteroidi per via sistemica, fra cui soppressione surrenalica e ritardo nella crescita**
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Patologie dell'occhio	Non nota	Glaucoma, cataratta
Disturbi psichiatrici	Raro	Irrequietezza, nervosismo, depressione, cambiamenti comportamentali (prevalentemente nei bambini) Disturbi del sonno, ansietà, iperattività psicomotoria, aggressività
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse, raucedine, irritazione della gola
	Raro	Broncospasmo, nel bambino: disfonia, raucedine
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Ecchimosi, strie cutanee

\* Fare riferimento alla Descrizione delle reazioni avverse selezionate; irritazione della pelle del viso, 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 raramente manifestarsi segni e sintomi di effetti glucocorticosteroidi sistemici tra i quali 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 delle reazioni avverse selezionate

Irritazione della pelle del viso, come esempio di reazione di ipersensibilità, è comparsa in alcuni casi in cui è stato utilizzato un nebulizzatore con mascherina. Per prevenire l'irritazione, la pelle del viso deve essere lavata con acqua dopo l'uso della maschera facciale.

I pazienti con una diagnosi recente di pneumopatia cronica ostruttiva (COPD), che iniziano il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria, sono a maggior rischio di sviluppare una polmonite. Tuttavia, una valutazione ponderata di 8 studi clinici accorpati, condotti in 4643 pazienti affetti da COPD e trattati con budesonide e 3643 pazienti randomizzati a trattamenti senza corticosteroidi per via inalatoria, non ha riscontrato un rischio incrementato di insorgenza della polmonite. I risultati emersi dai primi 7 di questi 8 studi clinici sono stati pubblicati in una metanalisi.

*Popolazione pediatrica*

Dato il rischio di rallentamento della crescita nella popolazione dei pazienti pediatrici, la crescita deve essere monitorata come descritto nel paragrafo 4.4.

Invitare il paziente a segnalare al medico o al farmacista l'eventuale comparsa di sintomi o segni non descritti sopra.

#### **4.9 SOVRADOSAGGIO**

Un sovradosaggio acuto con Spirocort sospensione per nebulizzatore, anche in dosi elevate, non dovrebbe causare problemi clinici.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE**

Categoria farmacoterapeutica: altri antiasmatici, inalatori, glucocorticoidi.

Codice ATC: R03BA02

Budesonide è un glucocorticosteroide ad elevata attività antinfiammatoria locale.

#### **Attività antinfiammatoria topica**

L'esatto meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento dell'asma non è completamente noto. Sono probabilmente importanti l'attività antinfiammatoria rivolta nei confronti delle cellule T, degli eosinofili e dei mastociti, come pure 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.

Negli studi di provocazione, condotti negli animali e nei pazienti, budesonide ha dimostrato di possedere un effetto antianafilattico ed antinfiammatorio, rappresentato dalla riduzione del grado di ostruzione bronchiale nella risposta allergica immediata e tardiva.

#### **Reattività delle vie respiratorie**

Nei pazienti iperreattivi, budesonide ha dimostrato di ridurre la reattività delle vie aeree all'istamina ed alla metacolina.

#### **Influenza sulle concentrazioni plasmatiche di cortisolo:**

Studi con Spirocort in volontari sani, hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico e urinario. Il test dell'ACTH ha dimostrato che il trattamento con Spirocort, ai dosaggi consigliati, produce effetti significativamente inferiori sulla funzione surrenalica rispetto a prednisone 10 mg.

### **Popolazione pediatrica**

#### ***Clinica – asma***

L'efficacia di Spirocort è stata valutata in un gran numero di studi, ed è stato dimostrato che Spirocort è efficace sia in adulti che in bambini, come trattamento profilattico di asma persistente una o due volte al giorno. Alcuni esempi di studi rappresentativi sono riportati qui sotto.

#### ***Clinica – laringotracheobronchite***

Una serie di studi in bambini con laringotracheobronchite hanno confrontato Spirocort con placebo. Esempi di studi rappresentativi che valutano l'utilizzo di Spirocort per il trattamento di bambini con laringotracheobronchite sono riportati di seguito.

#### ***Efficacia in bambini con laringotracheobronchite da lieve a moderata***

E' stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in 87 bambini (dai 7 mesi ai 9 anni), ricoverati in ospedale con una diagnosi clinica di laringotracheobronchite, per determinare se Spirocort migliora il punteggio dei sintomi di laringotracheobronchite o accorcia la durata del soggiorno in ospedale. Una dose iniziale di Spirocort (2 mg) o placebo è stata seguita da Spirocort 1 mg o placebo ogni 12 ore. Spirocort ha migliorato in modo statisticamente significativo il punteggio di laringotracheobronchite a 12 e 24 ore e a 2 ore in pazienti con un punteggio iniziale del sintomo di laringotracheobronchite superiore a 3. C'era anche una riduzione del 33% della durata del soggiorno.

#### ***Efficacia in bambini con laringotracheobronchite da moderato a severo***

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha confrontato l'efficacia di Spirocort e placebo nel trattamento della laringotracheobronchite in 83 neonati e bambini (di età compresa tra 6 mesi a 8 anni) ricoverati in ospedale per laringotracheobronchite. I pazienti hanno ricevuto Spirocort 2 mg o placebo ogni 12 ore per un massimo di 36 ore o fino alla dimissione dall'ospedale. Il totale del punteggio dei sintomi di laringotracheobronchite è stato valutato a 0, 2, 6, 12, 24, 36 e 48 ore dopo la dose iniziale. A 2 ore, sia il gruppo Spirocort che il gruppo placebo, hanno mostrato un miglioramento simile nel punteggio dei sintomi di laringotracheobronchite, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. Da 6 ore, il punteggio dei sintomi di laringotracheobronchite nel gruppo Spirocort è migliorato in maniera statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo, e questo miglioramento rispetto al placebo è altrettanto evidente a 12 e 24 ore.

## **5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE**

### **Assorbimento**

Negli adulti, la biodisponibilità sistemica di budesonide, dopo somministrazione di Spirocort sospensione da nebulizzare attraverso un nebulizzatore jet, è pari a circa il 15% della dose nominale ed al 40-70% della dose erogata ai pazienti. Una frazione minore della disponibilità sistemica del farmaco deriva dal farmaco ingerito. Dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg, la concentrazione plasmatica massima, che si raggiunge circa 10-30 minuti dall'inizio della nebulizzazione, è pari a circa 4 nmol/l.

### **Distribuzione**

Budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è pari, in media, a 85-90%.

### **Biotrasformazione**

Budesonide al primo passaggio epatico viene rapidamente metabolizzata in elevata percentuale ( $\approx$  90%) in metaboliti caratterizzati da una scarsa attività glucocorticosteroidea. I principali metaboliti sono la 6 $\beta$ -idrossibudesonide ed il 16 $\alpha$ -idrossiprednisolone, la cui attività glucocorticosteroidea è inferiore all'1%, rispetto a quella di budesonide. Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dall'isoenzima CYP3A4, appartenente al citocromo P450.

### **Eliminazione**

I metaboliti di budesonide sono escreti come tali o in forma coniugata, soprattutto per via renale. Nelle urine non si riscontra la presenza di budesonide imm modificata. Negli adulti sani, budesonide ha una clearance sistemica elevata (all'incirca 1,2 l/min) e, dopo somministrazione per via e.v., l'emivita terminale è, in media, di 2-3 ore.

### **Linearità**

Ai dosaggi rilevanti dal punto di vista clinico, i parametri cinetici di budesonide sono dose-dipendenti.

### **Popolazione pediatrica**

Budesonide ha una clearance sistemica di circa 0,5 L / min nei bambini asmatici di 4-6 anni. I bambini hanno, per kg di peso corporeo una clearance che è circa il 50% maggiore che negli adulti. L'emivita terminale di budesonide dopo inalazione è circa 2,3 ore nei bambini asmatici. Questa è circa la stessa degli adulti sani.

Nei bambini asmatici, di età compresa fra 4-6 anni, la biodisponibilità sistemica di budesonide, dopo somministrazione di Spirocort sospensione per nebulizzatore attraverso un nebulizzatore jet (PARI LC Plus ® con Jet Pari Master ® compressore) è pari a circa il 6% della dose nominale ed al 26 % della dose erogata ai pazienti. Nei bambini, la biodisponibilità sistemica è circa la metà di quella riscontrata negli adulti sani. Nei bambini asmatici di 4-6 anni, dopo la somministrazione di una dose di 1 mg, la concentrazione plasmatica massima, che si raggiunge dopo circa 20 minuti dall'inizio della nebulizzazione, è pari a circa 2,4 nmol/l.

Nei bambini asmatici di 4-6 anni, la clearance sistemica di budesonide è pari a circa 0,5 l/min. In riferimento al peso corporeo, espresso in kg, i bambini hanno una clearance che è circa il 50% più elevata, rispetto a quella riscontrata negli adulti. Nei bambini asmatici, l'emivita terminale di budesonide, dopo inalazione, è pari a circa 2,3 ore. Questo valore è simile a quello osservato negli adulti sani.

Nei bambini di 4-6 anni, l'esposizione ( $C_{max}$  e AUC) di budesonide, dopo somministrazione di una dose singola di 1 mg, mediante nebulizzazione, è paragonabile a quella osservata negli adulti sani trattati con la stessa dose utilizzando lo stesso sistema di nebulizzazione.

### **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

I risultati degli studi di tossicità acuta, 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 linfoidei e dei surreni.

Budesonide, valutata con sei differenti test, non ha dimostrato alcun effetto mutageno o clastogeno.

L'aumento di incidenza di gliomi cerebrali, riscontrato in uno studio di cancerogenesi condotto in ratti maschi, non ha trovato conferma in due studi successivi, nei quali l'incidenza dei gliomi osservata nei gruppi trattati con i farmaci attivi (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetato) è risultata sovrapponibile a quella osservata nei gruppi 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 e rappresentano un effetto tipico della classe terapeutica.

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

Cloruro di sodio

Polisorbato 80

Acido citrico anidro

Citrato di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 INCOMPATIBILITÀ**

Non sono note incompatibilità.

Per i prodotti compatibili, vedere 4.2.

### **6.3 PERIODO DI VALIDITA'**

2 anni.

### **6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Il prodotto deve essere conservato in posizione verticale ad una temperatura non superiore a 30°C ed i contenitori monodose devono essere mantenuti nella busta di alluminio al riparo dalla luce. Non congelare.

Dopo l'apertura della busta di alluminio, i contenitori monodose devono essere utilizzati entro 3 mesi.

Il contenitore monodose aperto deve essere utilizzato entro 12 ore.

Dopo l'apertura della busta di alluminio, i contenitori monodose non utilizzati devono essere conservati nella busta, al riparo dalla luce.

### **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**

Contenitore primario: contenitore monodose di LD-polietilene. Ogni unità contiene 2 ml di sospensione. Su ogni contenitore monodose di Spirocort 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore e Spirocort 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore è ben visibile una linea. Quando il contenitore monodose è tenuto capovolto, la linea indica un volume pari a 1 ml. Confezioni da 5 unità avvolte in una busta sigillata di alluminio.

Confezione da 20 contenitori monodose da 2 ml.

### **6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE**

Vedere 4.2

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Simesa S.p.A.**

Palazzo Galileo

Via F. Sforza

Basiglio (MI)

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Spirocort 0,125 mg/ml sospensione per nebulizzatore - A.I.C. n. 029330040 – CONFEZIONE NON IN COMMERCIO

Spirocort 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore - A.I.C. n. 029330053

Spirocort 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore - A.I.C. n. 029330065

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data AIC: 25.11.2000

Data Rinnovo: 30.12.2008

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del Maggio 2012.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spirocort 100 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione  
Spirocort 200 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione  
Spirocort 400 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Spirocort 100 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione  
Un erogatore Turbohaler contiene: principio attivo: budesonide 20 mg  
Spirocort 200 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione  
Un erogatore Turbohaler contiene: principio attivo: budesonide 20 mg  
Spirocort 400 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione  
Un erogatore Turbohaler contiene: principio attivo: budesonide 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Spirocort è indicato nel trattamento dell'asma bronchiale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di Spirocort va adattata al singolo paziente in relazione alla gravità dell'asma e alla fase della terapia.

Adulti: nei casi di asma grave all'inizio della terapia con corticosteroidi per via inalatoria o in corso di riduzione o sospensione della terapia corticosteroidica per via orale, la posologia consigliata è di 200 microgrammi 2-4 volte al dì.

La dose di mantenimento è individuale e dovrebbe essere la dose minima che permetta l'assenza di sintomatologia: usualmente è sufficiente una inalazione da 200 microgrammi al giorno.

Bambini da 6 anni in su: in genere 200 microgrammi al giorno, in due somministrazioni. In caso di necessità, la posologia può essere aumentata fino a 400 microgrammi al giorno.

In caso di riacutizzazioni si raccomanda un incremento posologico di Spirocort, secondo prescrizione medica.

### Insorgenza dell'effetto

Il miglioramento del controllo dell'asma a seguito della somministrazione di Spirocort per via inalatoria può verificarsi entro 24 ore dall'inizio del trattamento, sebbene il massimo beneficio si ottenga dopo 1-2 settimane o più di trattamento.

#### Istruzioni per il corretto uso dell'erogatore Turbohaler:

Il Turbohaler è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree seguendo l'aria inspirata.

NOTA: è importante istruire il paziente a:

- leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione;
- inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che la dose ottimale giunga ai polmoni;

- non espirare mai attraverso il boccaglio;
- sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni da candida a livello orofaringeo.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso del Turbohaler  
 a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata.

#### Pazienti non trattati con corticosteroidi

L'effetto terapeutico completo di Spirocort si manifesta di solito entro 10 giorni dall'inizio del trattamento, tuttavia in quei pazienti in cui è presente abbondante secrezione bronchiale, tale da ostacolare la penetrazione del principio attivo nella mucosa, si consiglia di associare per un breve periodo (circa 2 settimane) un trattamento corticosteroidico orale. Si inizia a dosaggio pieno e si riduce gradualmente fino ad effettuare il mantenimento con solo Spirocort.

Le riacutizzazioni dell'asma a seguito di infezioni batteriche dovranno essere trattate con antibiotici incrementando la posologia di Spirocort.

I pazienti che richiedono una terapia di mantenimento per la loro asma possono beneficiare del trattamento con Spirocort Turbohaler alle dosi raccomandate. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente alle dosi iniziali, dosi più elevate possono fornire un controllo addizionale dell'asma.

#### Pazienti trattati con glucocorticosteroidi per via inalatoria

Gli studi clinici condotti nell'uomo hanno dimostrato un miglioramento nell'efficacia ottenuto con la stessa quantità di budesonide rilasciata dal Turbohaler rispetto all'aerosol pressurizzato. Pertanto, quando i pazienti trattati con Spirocort sospensione da nebulizzare vengono trasferiti al trattamento con Spirocort Turbohaler ed il controllo dell'asma è buono, è possibile ridurre la dose fino alla metà della dose somministrata con aerosol pressurizzato. Inoltre, nei pazienti trasferiti da altri glucocorticosteroidi per via inalatoria a Spirocort Turbohaler, si può considerare una riduzione nella dose, dopo aver somministrato inizialmente al paziente una dose simile a quella utilizzata prima del trasferimento.

#### Pazienti trattati con corticosteroidi orali

Spirocort Turbohaler può permettere la sostituzione o la significativa riduzione della dose dei glucocorticosteroidi per via orale, consentendo di mantenere il controllo dell'asma.

Particolare attenzione deve essere posta nel trasferire un paziente dalla terapia corticosteroidica orale a quella con Spirocort, a causa del lento ripristino delle funzioni ipotalamiche alterate da un trattamento prolungato con corticosteroidi orali.

Quando si inizia il trasferimento dalla terapia corticosteroidica orale a quella con Spirocort, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. Una dose elevata di Spirocort viene somministrata in combinazione con la dose orale precedentemente usata per circa 10 giorni.

Dopo di che, la dose di steroidi per via orale deve essere gradualmente ridotta (per esempio di 2,5 milligrammi di Prednisolone o equivalente ogni mese) al livello più basso possibile. In molti casi, è possibile sostituire completamente lo steroide orale con Spirocort. Per ulteriori informazioni sulla sospensione dei corticosteroidi, vedere paragrafo 4.4.

Tuttavia nel passare dalla terapia orale a Spirocort in qualche caso potrà verificarsi una diminuzione dell'effetto steroideo sistemico con comparsa di sintomi quali dolori articolari e/o muscolari, stanchezza e depressione nonostante il mantenimento o, addirittura, il miglioramento della funzionalità polmonare. Tali pazienti devono essere incoraggiati a continuare la terapia con Spirocort Turbohaler, ma devono essere monitorati per i segni oggettivi di insufficienza surrenalica.

Il tempo necessario per recuperare la produzione fisiologica di corticosteroidi naturali può essere lungo e in alcune condizioni, quali stress fisico per infezioni gravi, traumi e interventi chirurgici, può essere necessario associare a Spirocort un trattamento di corticosteroidi per via orale; anche nei casi di riacutizzazioni, specialmente se associate ad un aumento di viscosità e formazione di tappi di muco, può essere necessario un trattamento complementare di breve durata con steroidi orali.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a budesonide.

Tubercolosi polmonare ed altre infezioni batteriche, virali e micotiche a carico delle vie aeree.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Spirocort costituisce un trattamento di base della malattia asmatica per cui deve essere assunto regolarmente alle dosi prescritte e finché il medico lo riterrà opportuno.

In caso di ulcera a carico dell'apparato digerente si impone un'attenta sorveglianza del paziente durante tutta la durata della terapia.

Spirocort non è destinato al rapido miglioramento degli episodi acuti di asma, per i quali è necessario utilizzare un broncodilatatore per via inalatoria a breve durata d'azione.

Il medico 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 antinfiammatori, ad esempio aumentando le dosi di budesonide per via inalatoria o iniziando un ciclo di terapia orale con glucocorticosteroidi.

Particolare attenzione va posta nel trasferire i pazienti dalla terapia con steroidi orali in quanto può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Possono essere a rischio anche i pazienti che hanno richiesto terapie di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria. Tali pazienti possono mostrare segni e sintomi di insufficienza surrenalica se esposti a stress severo. In periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione deve essere presa in considerazione una copertura supplementare con corticosteroide per via sistemica.

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 deve essere sospettata nei rari casi di comparsa di sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi può rendersi a volte necessario un temporaneo aumento della dose dei glucocorticosteroidi orali.

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 devono essere sintomaticamente controllate con farmaci antistaminici e/o con preparazioni topiche.

Una ridotta funzionalità epatica influisce sull'eliminazione dei glucocorticosteroidi, determinando una ridotta velocità di eliminazione e un'esposizione sistemica più elevata. E' necessario essere consapevoli dei possibili effetti collaterali sistemici. Tuttavia, le caratteristiche farmacocinetiche di budesonide somministrata per via endovenosa a pazienti cirrotici sono risultate simili a quelle rilevate nei soggetti sani. La farmacocinetica di budesonide dopo somministrazione orale è risultata influenzata dalla funzionalità epatica compromessa, come viene evidenziato da una aumentata disponibilità sistemica. Tuttavia, ciò riveste una importanza clinica limitata per Spirocort in quanto, dopo la somministrazione per via inalatoria, il suo contributo orale alla disponibilità sistemica è relativamente piccolo.

Si deve evitare l'impiego concomitante di ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV o altri inibitori potenti del CYP3A4. Se ciò non è possibile, il periodo di tempo che intercorre tra i due trattamenti deve essere il più lungo possibile (vedere anche paragrafo 4.5).

Particolare cautela è necessaria nel caso di pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e nei pazienti con infezioni fungine o virali delle vie respiratorie.

Durante la terapia con corticosteroidi per via inalatoria può insorgere una candidosi orale. Questa infezione può richiedere il trattamento con una terapia antifungina appropriata e in alcuni pazienti può essere necessario interrompere il trattamento (vedere anche paragrafo 4.2).

Nel trattamento a lungo termine, con alte dosi di Spirocort, possono verificarsi effetti locali e sistemici. Gli effetti sistemici nel trattamento con corticosteroidi inalatori si verificano con meno frequenza rispetto a quelli verificatisi durante il trattamento con corticosteroidi orali.

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, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti (vedere paragrafo 5.1), riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). E' importante quindi che la dose del corticosteroide per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma. 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. Spirocort deve essere impiegato con cautela nei bambini. Spirocort deve essere usato con cautela in pazienti affetti da infezioni micotiche e virali (quali morbillo e varicella) e in quelli con glaucoma e cataratta.

Analogamente a quanto accade con altre terapie somministrate per via inalatoria, può insorgere un broncospasma paradossale con un aumento immediato della dispnea sibilante dopo la somministrazione. In tale caso, si deve interrompere immediatamente il trattamento con budesonide per via inalatoria, si deve sottoporre il paziente a una valutazione e si deve iniziare una terapia alternativa, se necessario.

#### *Influenza sulla crescita*

Si raccomanda che l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria, sia periodicamente controllata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivalutata allo scopo di ridurre la dose di corticosteroidi per via inalatoria. I benefici della terapia con corticosteroidi e il possibile rischio di soppressione della crescita devono essere attentamente valutati. Inoltre, si deve considerare di indirizzare il paziente ad uno specialista pneumologo pediatra.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nei pazienti in terapia con corticosteroidi per via orale il passaggio all'impiego del solo Spirocort per via inalatoria deve avvenire in modo graduale. Dopo stabilizzazione del paziente, si associa Spirocort e si riduce progressivamente la dose del corticosteroide orale, controllando lo stato generale del paziente ad intervalli regolari. Ciò è necessario a causa del lento ripristino della funzionalità surrenalica compromessa dall'impiego prolungato del corticosteroide orale (vedere paragrafo 4.2).

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

Il metabolismo di budesonide è principalmente mediato dal CYP3A4, isoenzima del citocromo P450. Gli inibitori di tale enzima, quali ketoconazolo e itraconazolo, possono quindi aumentare l'esposizione sistemica a budesonide di parecchie volte (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.

In base a un numero limitato di dati riguardanti questa interazione per dosi elevate di budesonide somministrate per via inalatoria, possono verificarsi aumenti notevoli dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) in caso di somministrazione di itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola pari a 1000 µg).

Sono state rilevate concentrazioni plasmatiche aumentate ed effetti potenziati dei corticosteroidi nelle donne trattate anche con estrogeni e steroidi contraccettivi, mentre non è stato osservato alcun effetto con l'impiego di budesonide e l'assunzione concomitante di contraccettivi orali a basse dosi.

Dato che la funzione delle ghiandole surrenali può essere inibita, un test di stimolazione con ACTH per diagnosticare un'eventuale insufficienza ipofisaria potrebbe fornire risultati falsati (valori bassi).

Alle dosi raccomandate, cimetidina ha un leggero effetto sulla farmacocinetica di budesonide somministrata per via orale, non rilevante clinicamente.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

I risultati emersi da ampi studi epidemiologici prospettici e dall'esperienza *post-marketing* su scala mondiale non indicano alcun effetto avverso sulla salute del feto/neonato con l'impiego di budesonide per via inalatoria durante la gravidanza. Analogamente a quanto avviene con altri farmaci, per la somministrazione di budesonide durante la gravidanza è necessario valutare i benefici attesi per la madre rispetto ai rischi per il feto.

Budesonide è escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche di Spirocort non sono attesi effetti sul lattante.

Budesonide può essere impiegata durante l'allattamento.

La terapia di mantenimento con budesonide per via inalatoria (200 o 400 microgrammi due volte al giorno) in donne asmatiche in allattamento determina un'esposizione sistemica a budesonide trascurabile nei bambini allattati 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 nel lattante è stata stimata essere pari a 1/600 delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presupponendo una completa biodisponibilità orale per il lattante. Le concentrazioni di budesonide riscontrate nei campioni di plasma del lattante 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 budesonide mostra un profilo farmacocinetico lineare entro l'intervallo di dosi terapeutiche dopo somministrazione per via nasale, 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

Spirocort non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ).

SOC	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni da Candida nell'orofaringe
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediate o tardive che includono rash, dermatite da contatto, orticaria, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Raro	Segni e sintomi degli effetti dei corticosteroidi per via sistemica, fra cui soppressione surrenalica e ritardo nella crescita*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Patologie dell'occhio	Non nota	Glaucoma, cataratta
Disturbi psichiatrici	Raro	Irrequietezza, nervosismo, depressione, cambiamenti

		comportamentali (prevalentemente nei bambini) Disturbi del sonno, ansietà, iperattività psicomotoria, aggressività
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse, raucedine, irritazione della gola
	Raro	Broncospasmo, nel bambino: disfonia, raucedine
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Ecchimosi, strie cutanee

\* 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 raramente manifestarsi segni e sintomi di effetti glucocorticosteroidi sistemici tra i quali 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.

I pazienti con una diagnosi recente di pneumopatia cronica ostruttiva (COPD), che iniziano il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria, sono a maggior rischio di sviluppare una polmonite. Tuttavia, una valutazione ponderata di 8 studi clinici accorpati, condotti in 4643 pazienti affetti da COPD e trattati con budesonide e 3643 pazienti randomizzati a trattamenti senza corticosteroidi per via inalatoria, non ha riscontrato un rischio incrementato di insorgenza della polmonite. I risultati emersi dai primi 7 di questi 8 studi clinici sono stati pubblicati in una metanalisi.

#### **Popolazione pediatrica**

Dato il rischio di rallentamento della crescita nella popolazione dei pazienti pediatrici, 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 riportato all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio acuto con Spirocort, anche in dosi elevate, non dovrebbe causare problemi clinici.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antiasmatici, inalatori, glucocorticoidi.  
Codice ATC: R03BA02

Budesonide è un glucocorticosteroide ad elevata attività antinfiammatoria locale.

#### **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, 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.

Negli studi di provocazione, condotti negli animali e nei pazienti, budesonide ha dimostrato di possedere un effetto antianafilattico ed antinfiammatorio, rappresentato dalla riduzione del grado di ostruzione bronchiale nella risposta allergica immediata e tardiva.

### **Reattività delle vie respiratorie**

Nei pazienti iperreattivi, budesonide ha dimostrato di ridurre la reattività delle vie aeree allo stimolo diretto e indiretto.

### **Sicurezza clinica**

#### ***Popolazione pediatrica***

Sono stati eseguiti esami con lampada a fessura in 157 bambini (5-16 anni), trattati con una dose media giornaliera di 504 mg per 3-6 anni. I risultati sono stati confrontati con 111 bambini asmatici di pari età. Budesonide per via inalatoria non era associata ad un aumento dell'incidenza di cataratta subcapsulare posteriore.

#### **Attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene**

Studi con Spirocort in volontari sani hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico ed urinario.

Il test dell'ACTH ha dimostrato che il trattamento con Spirocort, ai dosaggi consigliati, produce effetti significativamente inferiori sulla funzione surrenalica rispetto a prednisone 10 mg.

#### **Crescita**

È stata osservata una piccola diminuzione iniziale della crescita (approssimativamente 1 cm), che si verifica nel primo anno di trattamento. Alcuni studi a lungo termine nell'ambito clinico suggeriscono che i bambini e gli adolescenti trattati con budesonide inalatoria raggiungono in media la loro altezza target da adulti. Tuttavia, in uno studio a doppio cieco, nel quale la dose di budesonide non è stata generalmente titolata alla dose effettiva più bassa, i bambini e gli adolescenti trattati con budesonide inalatoria presentavano, da adulti, un'altezza media di 1,2 cm inferiore rispetto a quella dei pazienti randomizzati al braccio con placebo; inoltre una dose più alta di budesonide nei primi due anni di trattamento si associava a una minore altezza raggiunta da adulti (vedere paragrafo 4.4)

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

A seguito di inalazione orale tramite Spirocort Turbohaler, le concentrazioni plasmatiche di budesonide (4,0 nmol / l dopo una dose di 800 mg) si verificano in 30 minuti. La massima concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva del profilo temporale della concentrazione plasmatica aumentano linearmente con la dose, ma sono leggermente (20-30%) superiori in seguito a dosi ripetute (3 settimane di trattamento) che dopo una singola dose.

La deposizione polmonare in soggetti sani è stata stimata del  $34\% \pm 10\%$  della dose erogata (media aritmetica  $\pm$  DS), mentre il 22% è stato mantenuto nel boccaglio e il resto (circa il 45% della dose erogata) è stato ingerito.

### **Distribuzione**

Budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è pari, in media, a 85-90%.

### **Biotrasformazione**

Budesonide al primo passaggio epatico viene rapidamente metabolizzata in elevata percentuale ( $\approx 90\%$ ) in metaboliti caratterizzati da una scarsa attività glucocorticosteroidica. I principali metaboliti sono la 6 $\beta$ -idrossibudesonide ed il 16 $\alpha$ -idrossiprednisolone, la cui attività glucocorticosteroidica è inferiore all'1%, rispetto a quella di budesonide. Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dall'isoenzima CYP3A4, appartenente al citocromo P450.

### **Eliminazione**

I metaboliti di budesonide sono escreti come tali o in forma coniugata, soprattutto per via renale. Nelle urine non si riscontra la presenza di budesonide immodificata. Budesonide ha una clearance sistemica elevata (all'incirca 1,2 l/min) e, dopo somministrazione per via e.v., l'emivita terminale è, in media, di 2-3 ore.

### **Linearità**

Ai dosaggi rilevanti dal punto di vista clinico, i parametri cinetici di budesonide sono dose-dipendenti.

### **Popolazione pediatrica**

Budesonide ha una clearance sistemica di circa 0,5 L / min nei bambini asmatici di 4-6 anni. I bambini hanno, per kg di peso corporeo una clearance che è circa il 50% maggiore che negli adulti. L'emivita terminale di budesonide dopo inalazione è circa 2.3 ore nei bambini asmatici. Questa è circa la stessa degli adulti sani.

Nei bambini asmatici trattati con Spirocort Turbohaler (800 mg in dose singola), la concentrazione plasmatica ha raggiunto la C<sub>max</sub> (4,85 nmol / l) a 13,8 minuti dopo l'inalazione, per poi diminuire rapidamente; l'AUC è stata di 10,3 nmol • h / L.

Il valore dell'AUC è generalmente comparabile a quello osservato negli adulti con lo stesso dosaggio, tuttavia, il valore di C<sub>max</sub> tende ad essere più elevato nei bambini.

La deposizione polmonare nei bambini (31% della dose nominale) è simile a quella misurata negli adulti sani (34% della dose nominale).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati degli studi di tossicità acuta, 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 linfoidei e dei surreni.

Budesonide, valutata con sei differenti test, non ha dimostrato alcun effetto mutageno o clastogeno.

L'aumento di incidenza di gliomi cerebrali, riscontrato in uno studio di cancerogenesi condotto in ratti maschi, non ha trovato conferma in uno studio successivo, nel quale l'incidenza dei gliomi osservata nei gruppi trattati con i farmaci attivi (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetato) è risultata sovrapponibile a quella osservata nei gruppi 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 e rappresentano un effetto tipico della classe terapeutica.

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.

Gli studi condotti negli animali hanno evidenziato effetti teratogeni variabili in funzione della specie animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Il prodotto non contiene eccipienti.

- 6.2 Incompatibilità**  
Non si pone
- 6.3 Periodo di validità**  
2 anni
- 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**  
Non conservare al di sopra di 30°C. Conservare con il cappuccio ben chiuso.
- 6.5 Natura e contenuto del contenitore**  
Il Turbohaler è un erogatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'erogatore è fatto di materiale plastico e può contenere 50, 100 o 200 dosi.
- 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**  
Vedere paragrafo 4.2
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Simesa S.p.A.  
Palazzo Ferraris  
Via Ludovico il Moro 6/C  
Basiglio (MI) 20080
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Spirocort 100 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione – 1 erogatore da 200 dosi - AIC 029330014  
Spirocort 200 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione – 1 erogatore da 100 dosi - AIC 029330026  
Spirocort 400 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione – 1 erogatore da 50 dosi - AIC 029330038.
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Data AIC: 04.10.1995  
Data Rinnovo: 30.12.2008
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco