

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Budesonide Sandoz 0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore

Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di sospensione contiene 0,25 mg e 0,5 mg di budesonide.

Una fiala da 2 ml di sospensione contiene 0,5 mg e 1,0 mg di budesonide

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per nebulizzatore

Sospensione di colore da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'asma bronchiale persistente in pazienti nei quali l'uso di un inalatore a pressione o la formulazione in polvere sono insoddisfacenti o inappropriati.
- Pseudocrup (laringite subglottica) molto grave, in cui è indicato il ricovero in ospedale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Asma

La dose viene somministrata due volte al giorno.

La somministrazione una volta al giorno può essere presa in considerazione nei casi di asma stabile da lieve a moderata.

##### **Dose iniziale**

La dose iniziale deve essere adeguata alla gravità della malattia ed in seguito deve essere aggiustata su base individuale. Sono raccomandate le seguenti dosi ma deve essere sempre ricercata la dose minima efficace.

Bambini di età da 6 mesi in su:

0,25 - 1,0 mg al giorno. Nei pazienti in terapia steroidea orale di mantenimento, può essere considerata l'opportunità di somministrare un dosaggio iniziale fino a 2,0 mg al giorno.

Adulti (inclusi gli anziani) e bambini/adolescenti di età superiore ai 12 anni: 0,5 - 2,0 mg al giorno. Nei casi molto gravi il dosaggio può essere ulteriormente incrementato.

### **Dose di mantenimento**

La dose di mantenimento deve essere aggiustata alle esigenze di ogni paziente tenendo conto della gravità della malattia e della risposta clinica del paziente. Dopo aver ottenuto l'effetto clinico desiderato, ridurre la dose di mantenimento alla dose minima necessaria per controllare i sintomi.

Bambini di età da 6 mesi in su:

0,25 - 1,0 mg al giorno

Adulti (inclusi gli anziani) e bambini/adolescenti di età superiore ai 12 anni: 0,5 - 2,0 mg al giorno. In casi di estrema gravità, è possibile aumentare ulteriormente la dose.

### **Somministrazione una volta al giorno:**

La somministrazione una volta al giorno deve essere presa in considerazione per i bambini e gli adulti con asma stabile da lieve a moderata e con una dose di mantenimento di budesonide compresa tra 0,25 mg e 1 mg al giorno. La somministrazione una volta al giorno può essere intrapresa sia nei pazienti non trattati con corticosteroidi che nei pazienti ben controllati che già assumono steroidi per inalazione.

La dose può essere somministrata al mattino o alla sera. In caso di riacutizzazione della sintomatologia asmatica, aumentare la dose giornaliera portandola a due dosi al giorno.

### **Insorgenza dell'effetto:**

Dopo la somministrazione di budesonide, è possibile osservare un miglioramento della sintomatologia asmatica entro 3 giorni dall'avvio della terapia. L'effetto massimo si raggiunge solo dopo 2-4 settimane di trattamento.

### **Pazienti in glucocorticoterapia orale di mantenimento:**

#### *Asma*

Budesonide sospensione da nebulizzare può consentire la sostituzione o la significativa riduzione del dosaggio di glucocorticoidi orali, pur garantendo il controllo dell'asma. Quando si passa da un trattamento con steroidi orali alla budesonide in sospensione da nebulizzare, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. Una dose elevata di budesonide sospensione da nebulizzare viene somministrata per circa 10 giorni in combinazione con la dose di steroidi orale precedentemente utilizzata.

Successivamente, la dose di steroide orale deve essere gradualmente ridotta (ad esempio, 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 budesonide in sospensione da nebulizzare. Per ulteriori informazioni sulla sospensione dei corticosteroidi, vedere paragrafo 4.4.

In alcuni pazienti, la sospensione progressiva dei corticosteroidi sistemici provoca sintomi da astinenza da steroidi, ad es. artralgia e/o mialgia, mancanza di energia e depressione o, persino, una ridotta funzionalità polmonare. In questo tipo di pazienti si consiglia di continuare la terapia inalatoria con budesonide e, nel contempo, di eseguire le debite indagini cliniche per accertare l'eventuale presenza di segni obiettivi di insufficienza adrenocorticale.

In presenza di tali segni, aumentare temporaneamente la dose di corticosteroidi sistemici e quindi sospendere progressivamente la somministrazione in modo ancora più graduale. Nei periodi di stress o in presenza di crisi asmatiche gravi, i pazienti in fase di transizione possono necessitare di corticoterapia sistemica.

### **Pseudocrup**

Nei neonati e nei bambini con pseudocrup, la dose comunemente usata è di 2 mg di budesonide da nebulizzare. Questa dose viene somministrata come singola somministrazione, o in due dosi da 1 mg a distanza di 30 minuti. Il dosaggio può essere ripetuto ogni 12 ore per un massimo di 36 ore o fino a miglioramento clinico.

### **Modo di somministrazione**

Solo per inalazione.

Tabella posologica

<b>Dose mg</b>	<b>in</b>	<b>Volume di Budesonide sospensione per nebulizzatore</b>
		0,25 mg/ml
		0,5 mg/ml
0,25	1 ml*	-
0,5	2 ml	-
0,75	3 ml	-
1,0	-	2 ml
1,5	-	3 ml
2,0	-	4 ml

\*) deve essere miscelato con una soluzione salina allo 0,9% portando ad un volume finale di 2 ml.

### ***Suddivisione della dose e miscibilità:***

Il contenuto della fiala monodose può essere suddiviso per aggiustare la dose.

Metà del contenuto della fiala deve essere posto nel contenitore del nebulizzatore e miscelato con un volume uguale di una soluzione di sodio cloruro allo 0,9%. È raccomandato l'utilizzo di una siringa graduata per assicurare l'accuratezza del dosaggio.

Budesonide sospensione per nebulizzatore può essere miscelato con soluzione di sodio cloruro allo 0,9% e con soluzioni per inalazione contenenti terbutalina, salbutamolo, sodio cromoglicato o ipratropio.

Nebulizzatore:

Budesonide sospensione per nebulizzatore deve essere somministrato mediante un nebulizzatore pneumatico, dotato di boccaglio o mascherina. Il nebulizzatore deve essere collegato ad un compressore d'aria con adeguato flusso d'aria (5-8 l/min.), e il volume di riempimento deve essere di 2-4 ml.

Ci può essere una variazione nelle prestazioni (rilascio della dose) tra i vari nebulizzatori, anche se sono della stessa marca e modello.

**Nota:** non è raccomandato l'uso di nebulizzatori ad ultrasuoni, in quanto non sono indicati per la nebulizzazione di Budesonide sospensione per nebulizzatore.

#### **Istruzioni per l'uso:**

Agitare il contenitore spray prima dell'uso. Per minimizzare il rischio di infezione orofaringea da candida, il paziente deve risciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione.

Lavare il viso dopo l'uso del nebulizzatore con mascherina per prevenire l'irritazione della pelle del viso.

Pulire il nebulizzatore dopo l'uso.

Lavare il nebulizzatore e il boccaglio o mascherina in acqua tiepida con un blando detergente secondo le istruzioni del produttore. Risciacquare bene e asciugare collegando il nebulizzatore al compressore o alla presa d'aria.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

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

Budesonide non è indicato per il trattamento della dispnea o dello stato asmatico acuti. In questi casi il trattamento deve essere effettuato con  $\beta$ -simpaticomimetici a breve azione e altri broncodilatatori.

Il passaggio dei pazienti trattati con corticosteroidi orali ai corticosteroidi per inalazione e la loro successiva gestione richiede un'attenzione speciale. I pazienti devono essere in uno stato ragionevolmente stabile prima di iniziare con una dose alta di corticosteroidi per inalazione in aggiunta alla loro dose usuale di mantenimento di corticosteroidi sistemico. Dopo circa 10 giorni, la sospensione del corticosteroidi

sistemico ha inizio riducendo la dose giornaliera gradualmente fino al livello più basso possibile (p.e. di 2,5 mg di prednisolone o dose equivalente al mese). Può essere possibile sostituire completamente il corticosteroide orale con quello per inalazione. I pazienti per i quali è stato effettuato il passaggio che presentano una funzionalità surrenalica ridotta possono necessitare di un corticosteroide sistemico supplementare durante i periodi di stress per esempio un'operazione chirurgica, un'infezione o un peggioramento delle crisi asmatiche.

I pazienti che hanno ricevuto una terapia d'emergenza ad alte dosi di corticosteroidi o un trattamento alla massima dose raccomandata di corticosteroidi per inalazione, possono anche essere a rischio di compromissione della funzione surrenale. Questi pazienti possono manifestare segni e sintomi di insufficienza surrenalica se esposti a grave stress. Un ulteriore trattamento sistemico con corticosteroidi deve essere considerato durante periodi di stress e chirurgia elettiva.

Durante il trasferimento dalla terapia da budesonide orale a quella per inalazione, possono apparire i sintomi che erano stati precedentemente soppressi dal trattamento sistemico con glucocorticosteroidi, per esempio sintomi di rinite allergica, eczema, dolore muscolare e delle articolazioni. In questi casi deve essere co-somministrato il trattamento specifico.

Alcuni pazienti possono soffrire di malori in modo aspecifico durante la sospensione del trattamento con i corticosteroidi sistemici nonostante il mantenimento o anche il miglioramento della funzionalità respiratoria. Alcuni pazienti devono essere incoraggiati a continuare il trattamento con la budesonide per inalazione e a sospendere il trattamento del corticosteroide orale a meno che insorgano segni clinici che indicano il contrario, per esempio segni che potrebbero indicare una insufficienza surrenalica.

Come per altre terapie per inalazione, può insorgere un broncospasmo paradossale, che si manifesta con un incremento immediato dell'asma e della brevità del respiro dopo la dose. Il broncospasmo paradossale è trattabile con un broncodilatatore per inalazione ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. La budesonide deve essere interrotta immediatamente, il paziente deve essere sottoposto ad accertamento e, se necessario, deve essere istituito un trattamento alternativo.

Quando si presenta un episodio acuto di dispnea nonostante un trattamento ben monitorato, deve essere utilizzato un broncodilatatore per inalazione ad azione rapida e deve essere preso in considerazione un nuovo accertamento medico. Se nonostante le dosi massime di corticosteroide per inalazione, i sintomi dell'asma non vengono adeguatamente controllati, può essere necessario per i pazienti un trattamento a breve termine con corticosteroidi sistemici. In tali casi, è necessario mantenere la terapia corticosteroide per inalazione in associazione al trattamento attraverso la via sistemica.

Si possono presentare degli effetti sistemici con ogni corticosteroide per inalazione, particolarmente se prescritti ad alte dosi per periodi prolungati.

È molto meno probabile che questi effetti si verifichino con il trattamento per inalazione rispetto ad un corticosteroide orale.

I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetti cushingoidi, la soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, abbassamento della densità dei minerali nelle ossa, cataratta, glaucoma e più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività motoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (in particolare 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.

#### *Influenza sulla crescita*

È raccomandato il monitoraggio regolare dell'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato di corticosteroidi per inalazione. Se la crescita appare rallentata, la terapia deve essere rivista con lo scopo di ridurre la dose del corticosteroide per inalazione. I benefici della terapia con corticosteroidi devono essere attentamente valutati rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. In aggiunta deve essere presa in considerazione la possibilità di indirizzare il paziente da un pediatra specialista dell'apparato respiratorio.

I pazienti che sono stati precedentemente dipendenti da corticosteroidi orali possono, come risultato di una terapia prolungata a base di corticosteroide sistemico, soffrire di una ridotta funzionalità surrenalica. Il recupero può richiedere un considerevole periodo di tempo dopo la cessazione della terapia con il corticosteroide orale e quindi, per i pazienti dipendenti dagli steroidi orali il passaggio alla budesonide può rimanere a rischio di ridotta funzionalità surrenalica per un considerevole periodo di tempo. In tali circostanze, la funzionalità dell'asse IIS (Ipotalamo, Ipofisi e Surrene) deve essere monitorata regolarmente.

Durante la terapia con corticosteroidi per inalazione può verificarsi candidosi orale. Questa infezione può necessitare un trattamento con un'appropriata terapia antifungina e in alcuni pazienti può essere necessaria l'interruzione del trattamento (vedere anche il paragrafo 4.2).

L'aggravarsi dei sintomi clinici dell'asma può essere dovuto ad infezioni batteriche acute del tratto respiratorio e può essere necessario un trattamento con antibiotici appropriati. Tali pazienti possono necessitare di un aumento della dose di budesonide per inalazione e può essere necessaria una breve serie di corticosteroidi orali. Per alleviare i sintomi di un'asma acuta deve essere utilizzata una cura di "emergenza" a base di un broncodilatatore per inalazione ad azione rapida.

È necessaria un'attenzione speciale e un controllo specifico e adeguato dei pazienti con tubercolosi in atto o quiescente prima di intraprendere il trattamento con la budesonide per inalazione. Similmente, i pazienti con funghi, virus e altre infezioni delle vie aeree necessitano di una stretta osservazione e un'attenzione speciale e la budesonide deve essere

utilizzata solo se stanno ricevendo un adeguato trattamento per tali infezioni.

In pazienti con un'eccessiva secrezione di muco nel tratto respiratorio può essere necessaria una terapia a breve termine con corticosteroidi orali.

In pazienti con una grave disfunzione epatica, il trattamento con budesonide per inalazione può risultare in un ridotto tasso di eliminazione e quindi una aumentata disponibilità sistemica. Possono quindi presentarsi dei possibili effetti sistemici e quindi la funzionalità dell'asse IIS in questi pazienti deve essere monitorata ad intervalli regolari.

Il trattamento concomitante con ketoconazolo, inibitori della HIV proteasi o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se questo non è possibile, il periodo di intervallo tra la somministrazione dei due farmaci deve essere il più lungo possibile.

Recenti studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza di polmonite in pazienti con Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD) trattati con corticosteroidi per inalazione, con una percentuale di probabilità aggiustata di 1,7 (Riferimento). Si deve esercitare cautela nella prescrizione di budesonide in quei pazienti la cui malattia respiratoria potrebbe avere una componente di COPD.

#### *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.

Budesonide sospensione per nebulizzatore deve essere utilizzata con un apparecchio nebulizzatore pneumatico. Non deve essere utilizzato un nebulizzatore ad ultrasuoni in quanto non è indicato per la nebulizzazione di sospensioni.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Budesonide sospensione per nebulizzatore può incrementare l'efficacia di beta-2-simpaticomimetici per inalazione.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati. 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.

Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente da CYP3A4. Gli inibitori di questo enzima, ad es. ketoconazolo e itraconazolo, possono

pertanto aumentare l'esposizione sistemica a budesonide di numerose volte, vedere paragrafo 4.4.

Poiché non ci sono dati a supporto delle raccomandazioni sul dosaggio, la combinazione deve essere evitata. Se questo non è possibile, il periodo tra i trattamenti deve essere il più lungo possibile e può essere presa in considerazione anche una riduzione della dose di budesonide. Dati limitati su questa interazione per dosi elevate di budesonide per inalazione indicano che possono verificarsi aumenti marcati nei livelli plasmatici (in media di 4 volte) se itraconazolo 200 mg una volta al giorno viene somministrato in concomitanza con budesonide per inalazione (dose singola di 1000 µg).

Altri potenti inibitori del CYP3A4 come l'eritromicina, la claritromicina, il ritonavir e il saquinavir sono anche probabilmente responsabili dei marcati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di budesonide.

La cimetidina aveva un debole e clinicamente insignificante effetto inibitorio sul metabolismo epatico della budesonide.

Sono stati osservati concentrazioni plasmatiche elevate e effetti intensificati dei corticosteroidi in donne trattate anche con estrogeni e steroidi contraccettivi, ma non è stato osservato alcun effetto con budesonide e assunzione concomitante di contraccettivi orali di associazione a basse dosi.

L'effetto soppressivo sulla funzionalità surrenalica è additivo se usato in concomitanza con gli steroidi sistemici o intranasali.

Poiché la funzione surrenalica può essere soppressa, il test di stimolo con ACTH per l'insufficienza ipofisaria può mostrare falsi risultati (valori bassi).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza:

La maggior parte dei risultati degli studi epidemiologici prospettici e l'esperienza post-marketing in tutto il mondo non sono stati in grado di rilevare un aumento del rischio di effetti avversi per il feto e il neonato associati all'uso di budesonide per inalazione durante la gravidanza.

E' importante sia per il feto che per la madre mantenere un adeguato trattamento dell'asma durante la gravidanza. Come per altri medicinali somministrati durante la gravidanza, il beneficio della somministrazione di budesonide per la madre deve essere valutato rispetto ai rischi per il feto.

##### Allattamento:

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non si prevedono effetti di budesonide sul lattante. Budesonide può essere utilizzato durante l'allattamento.

Il trattamento di mantenimento con budesonide per inalazione (200 o 400 microgrammi per inalazione due volte al giorno) in donne asmatiche che allattano produce esposizioni sistemiche trascurabili alla budesonide nei bambini allattati.



In uno studio di farmacocinetica, la dose giornaliera stimata per il bambino era di 0,3% della dose giornaliera della madre per entrambi i livelli di dose, e si stima che la concentrazione plasmatica media nei bambini sia di 1/600 delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presumendo una biodisponibilità orale completa del bambino. Le concentrazioni di budesonide nei campioni plasmatici del bambino era tutte inferiori al limite di quantificazione.

Sulla base dei dati ottenuti per budesonide per inalazione e in base al fatto che la budesonide mostra proprietà farmacocinetiche lineari nell'ambito degli intervalli terapeutici di dose dopo somministrazione nasale, inalatoria, orale e rettale, alle dosi terapeutiche, è previsto che l'esposizione alla budesonide del lattante sia bassa.

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

La budesonide inalata non influisce, o influisce in modo insignificante, sulla capacità di guidare od usare macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

*Elenco tabulare delle reazioni avverse*

Le seguenti definizioni

si applicano all'incidenza degli effetti indesiderati: Molto comune (>1/10); Comune (> 1/100 fino a < 1/10); Non comune (> 1/1.000 fino a < 1/100); raro (> 1/10.000 fino a < 1/1000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	Comune	Candidosi oro-faringea
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediate o ritardate* incluso eruzione cutanea, dermatite da contatto, orticaria, angioedema e reazione anafilattica.
Patologie endocrine	Raro	Segni e sintomi di effetti sistemici corticosteroidi, inclusi soppressione surrenalica e ritardo nella crescita **
Patologie dell'occhio	Non comune	Cataratta*, Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
	Non nota	Glaucoma
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia*, depressione*
	Raro	Irrequietezza, nervosismo,

		cambiamenti comportamentali (principalmente nei bambini)
	Non nota	disturbi del sonno, iperattività psicomotoria, aggressività,
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Raceudine, tosse, irritazione della gola
	Raro	Broncospasmo, disfonia
Patologie gastrointestinali	Comune	Irritazione della mucosa orale, difficoltà nella deglutizione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Lividi, reazioni cutanee, prurito, eritema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Spasmi muscolari
	Raro	Ritardo nella crescita
Esami diagnostici	Molto raro	Diminuita densità ossea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Tremore

\* fare riferimento a *Descrizione delle reazioni avverse selezionate: irritazione della cute del volto, cataratta, ansia, depressione più sotto*

\*\* fare riferimento a *Popolazione pediatrica, più sotto*

#### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

In alcuni casi, con l'utilizzo di un nebulizzatore con maschera facciale, si è verificata irritazione del volto, come esempio di reazione di ipersensibilità. Per prevenire l'irritazione dopo l'uso della maschera facciale, la pelle del volto deve essere lavata con acqua.

In studi controllati con placebo, la cataratta è stata anche segnalata non comunemente nel gruppo placebo.

Gli studi clinici con 13119 pazienti trattati con budesonide per inalazione e 7278 pazienti trattati con placebo sono stati raggruppati. La frequenza dell'ansia era 0,52% con budesonide per inalazione e 0,63% con placebo; quello della depressione è stato 0,67% con budesonide per inalazione e 1,15% con placebo.

C'è un aumento del rischio di polmonite in pazienti con nuova diagnosi di BPCO che iniziano il trattamento con corticosteroidi per inalazione. Tuttavia un'attenta valutazione di 8 studi clinici di gruppo su 4643 pazienti con BPCO trattati con budesonide e 3643 pazienti randomizzati a

trattamenti diversi dai corticosteroidi per inalazione non ha mostrato un aumento del rischio per la polmonite. I risultati dei primi 7 di questi 8 studi sono stati pubblicati come meta-analisi.

Il trattamento con budesonide per inalazione può risultare in una infezione da candida nell'orofaringe. L'esperienza ha mostrato che l'infezione da candida si presenta con minore frequenza quando l'inalazione viene effettuata prima dei pasti e/o quando la bocca viene sciacquata dopo l'inalazione. Nella maggior parte dei casi questa condizione risponde ad una terapia antifungina topica senza interrompere il trattamento con la budesonide per inalazione.

La tosse di solito può essere prevenuta attraverso l'inalazione di un beta-2-agonista (p.e.terbutalina) 5-10 minuti prima della somministrazione di Budesonide sospensione per nebulizzatore.

Occasionalmente, con i glucocorticosteroidi per inalazione possono presentarsi segni o sintomi degli effetti indesiderati sistemici dei glucocorticosteroidi, che probabilmente dipendono dalla dose, tempo di esposizione, trattamento concomitante e precedente con corticosteroidi, sensibilità individuale. Questi possono includere soppressione surrenalica, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità dei minerali nelle ossa, cataratta e glaucoma e predisposizione alle infezioni. La capacità di resistenza allo stress può risultare compromessa. Comunque c'è una minore probabilità di avere gli effetti sistemici con la budesonide per inalazione rispetto ai corticosteroidi orali.

#### *Popolazione pediatrica*

A causa del rischio di ritardo nella crescita nella popolazione pediatrica, la crescita deve essere monitorata come descritto al 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi*

Di solito, il sovradosaggio acuto di budesonide non costituisce un problema clinico.

L'unico effetto nocivo dopo dosi elevate di spray per un breve periodo è una repressione della funzione corticale. Se ciò dipendesse dall'uso cronico a dosi molto elevate, possono insorgere effetti, quali un livello di atrofia corticale e soppressione adrenocorticale.

#### *Trattamento:*

Sovradosaggio acuto: non c'è alcun bisogno di misure estreme. Il trattamento con budesonide deve proseguire con la più bassa dose di

mantenimento possibile, e la funzione adrenocorticale si riparerà automaticamente in 1-2 giorni.

Sovradosaggio cronico: il paziente deve essere trattato come uno steroide-dipendente e spostato ad una dose di mantenimento con uno steroide sistemico, per esempio il prednisolone. Quando la condizione si è stabilizzata, il paziente deve continuare il trattamento con l'inalazione di budesonide alla dose raccomandata.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per i disturbi di ostruzione delle vie aeree, inalante, Glucocorticoidi

Codice ATC: R 03 BA 02

La budesonide è un glucocorticosteroide a potente azione antinfiammatoria locale.

#### Meccanismo d'azione

Il preciso meccanismo d'azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento dell'asma non è completamente noto. È probabile che svolgano un ruolo importante gli effetti antinfiammatori (compresi leucociti T, eosinofili e mastociti), come l'inibizione del rilascio di mediatori dell'infiammazione e della risposta immunitaria citochino-mediata. La forza della budesonide, misurata come affinità verso i recettori dei glucocorticoidi, è di circa 15 volte superiore a quella del prednisolone.

#### Efficacia clinica e sicurezza

In uno studio clinico condotto su pazienti asmatici, che comparava la budesonide per via inalatoria ed orale con placebo, si sono osservati effetti statisticamente significativi con la formulazione inalatoria e non con la formulazione orale. Ne consegue che l'effetto terapeutico delle dosi di budesonide da inalazione comunemente usate può essere spiegato principalmente come un effetto diretto sulle vie respiratorie.

Nelle prove di stimolazione condotte negli animali e nell'uomo, la budesonide ha dimostrato di possedere azione antianafilattica e antinfiammatoria, che si manifesta come una riduzione della broncoostruzione nella reazione allergica sia immediata che tardiva.

È stato inoltre dimostrato che, nei pazienti iper-reattivi, la budesonide riduce la reattività delle vie respiratorie all'istamina e alla metacolina. La terapia inalatoria con budesonide si è dimostrata efficace nel prevenire l'asma da sforzo.

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

Studi con budesonide somministrata per inalazione in volontari sani, hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico e urinario. Il test dell'ACTH ha dimostrato che il trattamento con budesonide

somministrata per inalazione, ai dosaggi consigliati, produce effetti significativamente inferiori sulla funzione surrenalica rispetto a prednisone 10 mg.

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nei valori di cortisolo plasmatici o in risposta alla stimolazione ACTH quando budesonide è stato somministrato in dosi fino a 1600 µg al giorno per 3 mesi negli adulti e fino a 800 µg al giorno nei bambini. Il monitoraggio a lungo termine fino a 52 settimane ha confermato che l'asse HPA non è stato soppresso.

## **Popolazione pediatrica**

### *Clinica - asma*

L'efficacia di budesonide sospensione da nebulizzare è stata valutata in un gran numero di studi, ed è stato dimostrato che budesonide sospensione da nebulizzare 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 - croup*

Una serie di studi in bambini con croup hanno confrontato budesonide sospensione da nebulizzare con placebo. Esempi di studi rappresentativi che valutano l'utilizzo di budesonide sospensione da nebulizzare per il trattamento di bambini con croup sono riportati di seguito.

#### *Efficacia in bambini con croup 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 croup, per determinare se budesonide sospensione da nebulizzare migliora il punteggio dei sintomi di croup o accorcia la durata del soggiorno in ospedale. Una dose iniziale di budesonide sospensione da nebulizzare (2 mg) o placebo è stata seguita da budesonide sospensione da nebulizzare 1 mg o placebo ogni 12 ore. Budesonide sospensione da nebulizzare ha migliorato in modo statisticamente significativo il punteggio di croup a 12 e 24 ore e a 2 ore in pazienti con un punteggio iniziale del sintomo di croup superiore a 3. C'era anche una riduzione del 33% della durata del soggiorno.

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

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha confrontato l'efficacia di budesonide sospensione da nebulizzare e placebo nel trattamento della croup in 83 neonati e bambini (di età compresa tra 6 mesi a 8 anni) ricoverati in ospedale per croup. I pazienti hanno ricevuto budesonide sospensione da nebulizzare 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 budesonide sospensione da nebulizzare che il gruppo placebo, hanno mostrato un miglioramento simile nel punteggio dei sintomi di laringotracheobronchite, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. Dopo 6 ore, il punteggio dei sintomi di croup nel gruppo budesonide sospensione da nebulizzare è migliorato in maniera statisticamente significativa rispetto al

gruppo placebo, e questo miglioramento rispetto al placebo è altrettanto evidente a 12 e 24 ore.

Sia l'asma che i farmaci glucocorticosteroidi per inalazione possono influenzare la crescita in altezza. L'effetto di Budesonide sospensione per nebulizzatore sulla crescita in altezza è stato studiato in 519 bambini, di età compresa tra 8 mesi e 9 anni, in tre studi prospettici, randomizzati, condotti in aperto, non in cieco. Questi studi non hanno evidenziato differenze significative nella crescita in altezza dei bambini trattati con Budesonide sospensione per nebulizzatore che con la tradizionale terapia antiasmatica. In due studi (N = 239 e 72 pazienti rispettivamente) si è osservato che nei pazienti trattati per un anno con Budesonide sospensione per nebulizzatore la crescita era di 7 mm e 8 mm più elevata rispetto a quella riscontrata con la tradizionale terapia antiasmatica (valore non statisticamente significativo), mentre uno studio (N = 208) ha evidenziato nello stesso arco di tempo una crescita in altezza minore di 8 mm nel gruppo di trattamento con Budesonide sospensione per nebulizzatore rispetto a quello in terapia antiasmatica tradizionale (differenza statisticamente significativa).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Negli adulti, la disponibilità sistemica della budesonide a seguito della somministrazione di Budesonide sospensione per nebulizzatore mediante nebulizzatore pneumatico è circa il 15% della dose dichiarata e il 40-70 % della dose erogata al paziente. Una piccola frazione della dose disponibile a livello sistemico deriva dalla sospensione inalante che viene ingerita. Dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg, la concentrazione plasmatica di picco, circa 4 nmol/l, viene raggiunta dopo 10-30 minuti dall'inizio dell'inalazione.

### 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 (~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. 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 budesonide sospensione da nebulizzare 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 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 dati preclinici non hanno rivelato pericoli speciali per gli uomini nel range della dose terapeutica in base a studi di tossicità cronica, genotossicità e carcinogenicità.

I glucocorticoidi, compresa la budesonide, hanno prodotto effetti teratogeni negli animali, comprese palatoschisi e anomalie scheletriche. Effetti simili sono considerati improbabili negli uomini ai livelli della dose raccomandata.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Acido citrico  
Sodio citrato  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura della bustina in trilaminato, la fiala può essere conservata chiusa per un periodo di tre mesi.  
Utilizzare la fiala entro 12 ore dall'apertura.

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in polietilene a bassa densità contenente 2 ml di sospensione per nebulizzatore.

Confezioni: bustine in trilaminato contenenti 5, 20, 24, 40 (2x20) e 60 fiale (in strisce di 4, 5, 8, 10 o 12 fiale).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Budesonide sospensione per nebulizzatore può essere miscelata con soluzione salina allo 0,9% e con soluzioni di terbutalina, salbutamolo, sodio cromoglicato o ipratropio bromuro.

Solo monouso, tutte le soluzioni inutilizzate devono essere eliminate

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

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore 20 fiale LDPE da 2 ml AIC n. 037018013

0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore 24 fiale LDPE da 2 ml AIC n. 037018025

0,25 mg/ml sospensione per nebulizzatore 60 fiale LDPE da 2 ml AIC n. 037018037

0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore 20 fiale LDPE da 2 ml AIC n. 037018049

0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore 24 fiale LDPE da 2 ml AIC n. 037018052

0,5 mg/ml sospensione per nebulizzatore 60 fiale LDPE da 2 ml AIC n. 037018064

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Settembre 2006

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