

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rhinocort 100 microgrammi/erogazione polvere nasale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

L'erogatore Turbohaler contiene:

Budesonide 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere nasale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Riniti allergiche stagionali, riniti perenni allergiche e non allergiche.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

La posologia va adattata al singolo paziente e va ridotta fino a raggiungere la dose minima che permetta il controllo della sintomatologia.

Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

Adulti ed anziani: la dose iniziale consigliata è di 400 microgrammi al mattino somministrati con due applicazioni in ciascuna narice.

Non vi sono dati che indichino che una dose giornaliera superiore a 400 microgrammi aumenti l'efficacia.

Una volta raggiunti i risultati clinici desiderati, generalmente in 1 o 2 settimane, la dose di mantenimento deve essere ridotta alla quantità minima di prodotto che permetta il controllo della sintomatologia.

Popolazione pediatrica: non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di Rhinocort 100 microgrammi/erogazione polvere nasale nei bambini (vedere paragrafo 4.4).

Un trattamento concomitante può a volte rendersi necessario per controllare i sintomi oculari causati dall'allergia.

Se il passaggio nasale dovesse essere bloccato possono essere utilizzati dei vasocostrittori nasali durante i primi 2-3 giorni di trattamento.

Il paziente deve essere informato del fatto che soltanto dopo un trattamento di alcuni giorni si ottiene l'effetto completo di budesonide. Il trattamento della rinite stagionale deve, se possibile, iniziare prima dell'esposizione agli allergeni.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità a budesonide.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

L'uso di dosi eccessive o un trattamento prolungato con glucocorticosteroidi può comportare la comparsa di segni o sintomi di ipercorticismo, soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale e/o soppressione della crescita nei bambini.

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi intranasali, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con minore probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra le differenti preparazioni di corticosteroidi.

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).

Gli effetti di un trattamento a lungo termine con glucocorticosteroidi somministrati per via nasale in bambini non sono completamente noti. I medici curanti devono controllare attentamente la crescita in bambini che assumono glucocorticosteroidi, per tempi protratti per qualsiasi via di somministrazione, e devono valutare il beneficio di una terapia glucocorticosteroidea verso il rischio di una possibile soppressione della crescita.

Una ridotta funzionalità epatica può influenzare l'eliminazione dei glucocorticosteroidi, causando una ridotta velocità di eliminazione e un'esposizione sistemica più elevata. Tenere in considerazione la possibilità di effetti collaterali sistemici. La farmacocinetica di budesonide somministrata per via endovenosa è simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani; quando budesonide è somministrata per via orale la farmacocinetica viene influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica con aumento della disponibilità sistemica. Quanto riportato ha una ripercussione clinica limitata per Rhinocort in quanto, dopo l'inalazione del prodotto, il contributo orale alla disponibilità sistemica è relativamente basso.

È necessaria un'attenzione particolare nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e in pazienti con infezioni fungine o virali delle vie aeree.

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.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Non sono state osservate interazioni tra budesonide ed altri farmaci utilizzati per il trattamento delle riniti.

Il metabolismo di budesonide è prevalentemente mediato dal CYP3A4, un isoenzima del citocromo P450. Gli inibitori di questo enzima, quali ketoconazolo e itraconazolo, possono quindi aumentare di diverse volte l'esposizione sistemica a budesonide. 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.

Sono state rilevate concentrazioni plasmatiche elevate 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.

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

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

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

I risultati ricavati da studi epidemiologici prospettici e dall'esperienza post-marketing su scala mondiale non evidenziano un aumentato rischio di malformazioni congenite nell'uomo associato all'uso inalatorio o intranasale di budesonide durante i primi mesi di gravidanza.

Come per altri farmaci la somministrazione di budesonide durante la gravidanza richiede la valutazione dei benefici terapeutici della madre verso i rischi per il feto.

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

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

Nell'ambito di uno studio di farmacocinetica, la dose giornaliera stimata nel 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 1/600 delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presupponendo una completa biodisponibilità orale nel lattante. Le concentrazioni di budesonide nei campioni di plasma del lattante sono sempre risultate al di sotto dei limiti 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 la 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 SULL'USO DI MACCHINARI

Rhinocort non influenza la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Si possono verificare effetti sistemici con i corticosteroidi intranasali, in particolare se prescritti ad alte dosi per periodi prolungati.

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 ($< 1/10.000$).

Classe Organo Sistema (MedDRA)	Classificazione di frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate che includono orticaria, rash, dermatite, angioedema e prurito
	Molto raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Raro	Segni e sintomi degli effetti sistemici dei corticosteroidi, tra cui soppressione surrenalica e ritardo nella crescita
Patologie dell'occhio	Raro Non nota	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) Cataratta Glaucoma
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Secrezione emorragica ed epistassi Irritazione nasale
	Molto raro	Ulcerazioni della mucosa Perforazione del setto nasale

Possono insorgere effetti sistemici dei corticosteroidi somministrati per via nasale, specialmente ad alte dosi in caso di impiego per lunghi periodi di tempo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Ritardo nella crescita è stato riportato in bambini in trattamento con steroidi per via intranasale.

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 all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Un sovradosaggio acuto di Rhinocort, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: preparato rinologico per uso topico a base di corticosteroide (budesonide).
Codice ATC: R01AD05

Budesonide è un glucocorticoide dotato di elevata attività antinfiammatoria locale.

Non è perfettamente chiarito l'esatto meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento delle riniti; probabilmente hanno una importante azione antinfiammatoria come l'inibizione del rilascio dei mediatori dell'infiammazione e l'inibizione della risposta immuno mediata delle citochine. La potenza intrinseca di budesonide, misurata in base all'affinità verso i recettori dei glucocorticosteroidi, è di circa 15 volte superiore a quella di prednisolone.

Uno studio clinico condotto nei pazienti con rinite stagionale ed effettuato confrontando budesonide endonasale (Rhinocort inalatore nasale pressurizzato) e budesonide orale con placebo, ha dimostrato che l'effetto terapeutico di budesonide si esplica pienamente mediante l'azione locale di budesonide.

Budesonide somministrata a scopo profilattico ha dimostrato di possedere degli effetti protettivi nei confronti dell'eosinofilia nasale indotta e dell'ipersensibilità.

Alle dosi consigliate Rhinocort non causa nei pazienti con rinite nessuna modificazione clinicamente rilevante, né sui livelli basali di cortisolo plasmatico, né sulla risposta alla stimolazione con ACTH. Tuttavia una soppressione dose-correlata di cortisolo plasmatico ed urinario è stata osservata nei volontari sani dopo un trattamento di breve durata con Rhinocort.

5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Assorbimento

La biodisponibilità sistemica di budesonide erogata da Rhinocort è pari al 22% della dose erogata.

Distribuzione

Budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è in media dell'85-90%. La massima concentrazione plasmatica dopo la somministrazione di 800 microgrammi di budesonide in Rhinocort è di 1,1 nmol/L e viene raggiunta entro 0,4 ore.

Biotrasformazione

Budesonide è principalmente trasformata (circa il 90%), durante il primo passaggio epatico, in metaboliti con bassa attività glucocorticosteroidea. L'attività glucocorticosteroidea dei maggiori metaboliti, 6beta-idrossibudesonide e 16alfa-idrossiprednisolone, è pari a meno dell'1% di quella di budesonide.

Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dal CYP3A, un isoenzima del citocromo P450.

Budesonide non è soggetta ad inattivazione metabolica a livello nasale.

Eliminazione

I metaboliti sono escreti come tali o in forma coniugata principalmente per via renale. Non è stata trovata traccia di budesonide immodificata nelle urine. Budesonide ha una clearance sistemica elevata (circa 1,2 L/min) e l'emivita plasmatica dopo somministrazione endovenosa è mediamente di 2-3 ore.

Linearità

La cinetica di budesonide ai dosaggi clinicamente rilevanti è dose-dipendente.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I risultati degli studi di tossicità acuta, subacuta e cronica dimostrano che gli effetti sistemici di budesonide, come ad esempio, diminuzione dell'incremento ponderale, atrofia dei tessuti linfoidei e della corteccia surrenale, sono meno gravi o simili rispetto a quelli osservati dopo somministrazione di altri glucocorticosteroidi.

Budesonide, saggiata in sei differenti tipi di tests, è risultata priva di effetti mutageni o clastogeni. È stata evidenziata, in uno studio di cancerogenesi condotto su ratti maschi, una aumentata incidenza di gliomi cerebrali. Tale incremento di incidenza non è più stato osservato nello stesso studio ripetuto, nel quale l'incidenza di comparsa di gliomi non è risultata diversa nei vari gruppi trattati con diversi principi attivi (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetato) e nei gruppi di controllo. Studi di cancerogenesi condotti nei ratti maschi hanno consentito di osservare alterazioni epatiche (neoplasie epatocellulari primarie) che sono state confermate in un successivo studio effettuato trattando gli animali con budesonide e con altri glucocorticosteroidi di riferimento. Queste manifestazioni sono probabilmente da mettersi in relazione con gli effetti recettoriali dei glucocorticosteroidi e rappresentano un effetto tipico della classe terapeutica. L'esperienza clinica fino ad oggi acquisita evidenzia che non ci sono elementi per affermare che budesonide o altri glucocorticosteroidi inducano gliomi cerebrali o neoplasie primarie epatocellulari nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Il prodotto non contiene eccipienti.

6.2 INCOMPATIBILITA'

Nessuna per quanto noto.

6.3 PERIODO DI VALIDITA'

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 polvere nasale, azionato dal flusso inspiratorio. L'erogatore è in materiale plastico. Un erogatore Turbohaler contiene 200 dosi.

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Legga attentamente le istruzioni complete prima di iniziare a prendere il medicinale

Turbohaler è un inalatore multidose tramite il quale vengono somministrate piccole quantità di polvere (Figura 1). Quando inspira con il naso attraverso l'inalatore il medicinale viene distribuito alle vie nasali dove agisce.

COME PREPARARE UN NUOVO INALATORE PER L'USO

Prima di utilizzare Turbohaler **per la prima volta** è necessario preparare l'inalatore per l'uso.

Svitare e rimuovere il cappuccio.

Tenere l'inalatore in posizione verticale con la rotella rivolta verso il basso (Figura 2). Non afferrare l'adattatore nasale quando gira la rotella. **Girare la rotella in un senso fino a fondo corsa, e poi girare nell'altro senso**

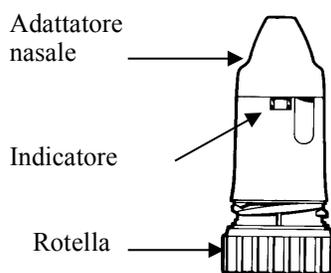


Figura 1

ancora fino a fondo corsa. Non è importante in che direzione si giri la rotella la prima volta. Durante questa procedura si sentirà un clic.

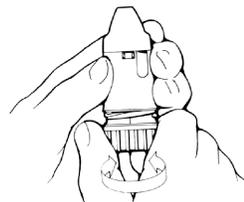


Figura 2

L'inalatore è ora pronto per l'uso, e **non si deve ripetere tale procedura di preparazione di nuovo.** Per somministrare una dose, continuare secondo le istruzioni riportate di seguito.

COME USARE RHINOCORT TURBOHALER PER SOMMINISTRARE LA DOSE

Per somministrare una dose, segua semplicemente le istruzioni riportate di seguito.

1. Soffiare il naso.
2. Svitare e rimuovere il cappuccio.
3. Tenere l'inalatore in posizione verticale con la rotella rivolta verso il basso (Figura 2). Non afferrare l'adattatore nasale quando gira la rotella. Per caricare l'inalatore con una dose girare la rotella in un senso fino a fondo corsa, e poi girare nell'altro senso ancora fino a fondo corsa. Non è importante in che direzione si giri la rotella la prima volta. Durante questa procedura si sentirà un clic.
4. Posizionare l'adattatore nasale in modo che la narice aderisca perfettamente all'adattatore e bloccare la narice opposta con un dito. Inspirare con il naso rapidamente (0,5 sec.) e con forza (Figura 3).



Figura 3

5. Prima di espirare, rimuovere l'inalatore dal naso.
6. Ripetere le operazioni da 3 a 5 per l'altra narice.
7. Se le è stata prescritta più di una dose, ripetere le operazioni da 3 a 5.

8. Riposizionare il cappuccio avvitalo di nuovo saldamente.

NOTA!

Non espirare attraverso l'inalatore.

Riposizionare sempre correttamente il cappuccio dopo l'uso.

Poichè la quantità di polvere erogata è molto piccola, lei potrebbe non avvertirla o non sentirne il sapore dopo l'inalazione. Tuttavia, se sono state seguite le istruzioni, lei può essere certo che la dose è stata assunta.

Pulizia

Pulire l'esterno dell'adattatore nasale regolarmente (settimanalmente) con un panno asciutto. **Non usare acqua per pulire l'adattatore nasale.**



Figura 4

Indicatore della dose

Quando compare per la prima volta un segno rosso nella finestrella dell'indicatore, significa che sono rimaste all'incirca 20 dosi (Figura 4). Quando il segno rosso ha raggiunto il bordo inferiore della finestrella l'inalatore non fornirà più la giusta quantità di medicinale e dovrà essere eliminato (Figura 5). Il suono che si avverte quando si agita l'inalatore non è prodotto dalla medicina ma da un agente essiccante.

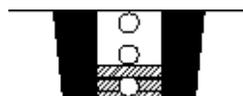


Figura 5

Smaltimento

Assicurarsi sempre di smaltire il Turbohaler utilizzato responsabilmente / nel modo consigliato, dal momento che parte del medicinale resterà al suo interno.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris
Via Ludovico il Moro 6/C
Basiglio (MI) 20080

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhinocort 100 microgrammi/erogazione polvere nasale, erogatore Turbohaler 200 dosi: A.I.C. 028935029.

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data AIC: 03.02.1999

Data Rinnovo: gennaio 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 luglio 2017

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rhinocort 32 mcg spray nasale, sospensione

Rhinocort 64 mcg spray nasale, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rhinocort 32 mcg spray nasale, sospensione:

1 ml contiene:

principio attivo: budesonide 0,64 mg (ogni dose contiene 32 microgrammi)

Rhinocort 64 mcg spray nasale, sospensione:

1 ml contiene:

principio attivo: budesonide 1,28 mg (ogni dose contiene 64 microgrammi)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, sospensione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riniti allergiche stagionali, riniti perenni allergiche e non allergiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia va adattata al singolo paziente e va ridotta fino a raggiungere la dose minima che permetta il controllo della sintomatologia.

Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 6.6

Adulti, anziani e bambini dai 6 anni di vita in avanti: la dose iniziale consigliata è di 256 mcg/die e può essere assunta una sola volta al giorno, al mattino, o divisa in due somministrazioni una al mattino ed una alla sera.

Per esempio:

128 mcg (2x64 mcg) in ogni narice al mattino

oppure

64 mcg in ogni narice al mattino ed alla sera.

Non vi sono dati che indichino che una dose giornaliera superiore a 256 mcg aumenti l'efficacia.

Una volta raggiunti i risultati clinici desiderati, in genere in 1 o 2 settimane, la dose di mantenimento deve essere ridotta alla quantità minima di prodotto che permetta il controllo della sintomatologia. Studi clinici suggeriscono che, per alcuni pazienti, sia sufficiente una dose di mantenimento di 32 mcg in ogni narice al mattino.

Un trattamento concomitante può a volte rendersi necessario per controllare i sintomi oculari causati dall'allergia.

Il paziente deve essere informato del fatto che soltanto dopo un trattamento di alcuni giorni si ottiene l'effetto completo di budesonide. Il trattamento della rinite stagionale deve, se possibile, iniziare prima dell'esposizione agli allergeni.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità a budesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

L'uso di dosi eccessive o un trattamento prolungato con glucocorticosteroidi può comportare la comparsa di segni e sintomi di ipercorticismo, soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale e/o soppressione della crescita nei bambini.

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi intranasali, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con minore probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra le differenti preparazioni di corticosteroidi.

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).

Gli effetti di un trattamento a lungo termine con glucocorticosteroidi somministrati per via nasale in bambini non sono completamente noti.

Una ridotta funzionalità epatica può influenzare l'eliminazione dei glucocorticosteroidi, causando una ridotta velocità di eliminazione e un'esposizione sistemica più elevata. Tenere in considerazione la possibilità di effetti collaterali sistemici. La farmacocinetica di budesonide somministrata per via endovenosa è simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani; quando budesonide è somministrata per via orale la farmacocinetica viene influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica con aumento della disponibilità sistemica. Quanto riportato ha una ripercussione clinica limitata per Rhinocort in quanto, dopo l'inalazione del prodotto, il contributo orale alla disponibilità sistemica è relativamente basso.

È necessaria un'attenzione particolare nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e in pazienti con infezioni fungine o virali delle vie aeree.

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.

Popolazione pediatrica

Influenza sulla crescita

Si raccomanda che l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi attraverso qualsiasi via di somministrazione, sia periodicamente ed attentamente controllata dal medico.

Gli effetti a lungo termine dei glucocorticosteroidi per via nasale nei bambini non sono stati ancora stabiliti completamente. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivalutata allo scopo di ridurre la dose di corticosteroidi per via intranasale. I benefici della terapia con glucocorticosteroidi 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.

Il ritardo della crescita è stato riportato in bambini trattati con corticosteroidi intranasali alle dosi autorizzate.

Modifica della via di somministrazione

Si deve prestare attenzione durante il trasferimento dei pazienti dal trattamento steroideo sistemico a Rhinocort spray nasale se c'è ragione per supporre che la loro funzionalità surrenalica sia compromessa.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Non sono state osservate interazioni tra budesonide ed altri farmaci utilizzati per il trattamento delle riniti.

Il metabolismo di budesonide è prevalentemente mediato dal CYP3A4, un isoenzima del citocromo P450. Gli inibitori di questo enzima, quali ketoconazolo e itraconazolo, possono quindi aumentare di diverse volte l'esposizione sistemica a budesonide.

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.

Sono state rilevate concentrazioni plasmatiche elevate 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.

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

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

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

I risultati ricavati da studi epidemiologici prospettici e dall'esperienza post-marketing su scala mondiale non evidenziano un aumentato rischio di malformazioni congenite nell'uomo associato all'uso inalatorio o intranasale di budesonide durante i primi mesi di gravidanza. Come per altri farmaci la somministrazione di Rhinocort durante la gravidanza richiede la valutazione dei benefici terapeutici della madre verso i rischi per il feto.

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

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

Nell'ambito di uno studio di farmacocinetica, la dose giornaliera stimata nel 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 pari a 1/600 delle concentrazioni rilevate nel plasma materno, presupponendo una completa biodisponibilità orale nel lattante. Le concentrazioni di budesonide nei campioni di plasma del lattante sono sempre risultate al di sotto dei limiti 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 la 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

Rhinocort non influenza la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Si possono verificare effetti sistemici con i corticosteroidi intranasali, in particolare se prescritti ad alte dosi per periodi prolungati.

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 ($< 1/10.000$).

Classe Organo Sistema (MedDRA)	Classificazione di frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate comprendenti orticaria, rash, dermatite, angioedema e prurito
	Molto raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Raro	Segni e sintomi degli effetti dei corticosteroidi per via sistemica, fra cui soppressione surrenalica e ritardo nella crescita
Patologie dell'occhio	Raro Non nota	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) Cataratta Glaucoma
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Secrezione emorragica ed epistassi Irritazione nasale
	Molto raro	Disfonia
	Molto raro	Ulcerazioni della mucosa Perforazione del setto nasale

Possono insorgere effetti sistemici dei corticosteroidi somministrati per via nasale, specialmente ad alte dosi in caso di impiego per lunghi periodi di tempo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Ritardo nella crescita è stato riportato in bambini in trattamento con steroidi per via intranasale.

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 all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Un sovradosaggio acuto con Rhinocort, anche in dosi eccessive, non causa problemi clinici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparato rinologico per uso topico a base di corticosteroide (budesonide).

ATC: R01AD05.

Budesonide è un glucocorticosteroide dotato di elevata attività anti-infiammatoria locale.

Non è perfettamente chiarito il meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento delle riniti; probabilmente hanno una importante azione anti-infiammatoria come l'inibizione del rilascio del mediatore dell'infiammazione e l'inibizione della risposta immuno mediata delle citochine. La potenza intrinseca di budesonide, misurata in base all'affinità verso i recettori dei glucocorticosteroidi, è di circa 15 volte superiore a quella di prednisolone.

Uno studio clinico condotto nei pazienti con rinite stagionale ed effettuato confrontando budesonide endonasale (Rhinocort inalatore nasale pressurizzato) e budesonide orale con placebo, ha dimostrato che l'effetto terapeutico di budesonide si esplica pienamente mediante l'azione locale di budesonide.

Budesonide somministrata a scopo profilattico ha dimostrato di possedere degli effetti protettivi nei confronti dell'eosinofilia nasale indotta e dell'ipersensibilità.

Alle dosi consigliate Rhinocort non causa nei pazienti con rinite nessuna modificazione clinicamente rilevante, né sui livelli basali di cortisolo plasmatico, né sulla risposta alla stimolazione con ACTH. Tuttavia una soppressione dose-correlata del cortisolo plasmatico ed urinario è stata osservata nei volontari sani dopo una breve somministrazione di Rhinocort.

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica

L'efficacia terapeutica di Rhinocort spray nasale è stata valutata in diverse migliaia di adulti e bambini. La maggior parte degli studi sono stati condotti con la somministrazione di dosi di Rhinocort spray nasale di 32-256 mcg una volta al giorno. Esempi di studi rappresentativi per valutare l'uso di Rhinocort spray nasale per il trattamento di bambini con riniti allergiche stagionali e perenni, sono forniti di seguito.

La variabile primaria di efficacia era il punteggio combinato dei sintomi nasali (CNSS), che è la somma dei singoli punteggi dei sintomi nasali per 3 sintomi nasali (congestione, naso che cola e starnuti, ciascuno valutato su una scala 0-3).

Rinite allergica stagionale

Popolazione pediatrica

Uno studio di 2 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Rhinocort spray nasale 16,32 e 64 mcg somministrato una volta al giorno in 400 bambini (dai 2 ai 5 anni) con rinite allergica (stagionale o perenne). C'è stata una marcata riduzione dalla CNSS basale in tutti i gruppi di trattamento, placebo compreso.

La differenza tra Rhinocort spray nasale 64 mcg e il trattamento con placebo non era statisticamente significativa.

Rinite allergica perenne

Popolazione pediatrica

Uno studio di 6 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Rhinocort spray nasale 128 mcg una volta al giorno in 202 bambini (di età 6-16 anni) con rinite allergica perenne. Parametri di efficacia primari erano CNSS e i valori delle misurazioni del picco di flusso inspiratorio nasale (PNIF). Rhinocort spray nasale ha migliorato più del placebo la CNSS e il PNIF in modo statisticamente significativo.

L'insorgenza dell'azione per Rhinocort spray nasale, è stata di 12 ore dopo la prima dose per CNSS e 48 ore per PNIF.

Sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

In uno studio sulla crescita, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 229 bambini in età pre-puberale dai 4 anni a 8 anni hanno ricevuto Rhinocort spray nasale 64 mcg una volta al giorno o placebo per 12 mesi dopo un periodo basale di 6 mesi. In questo studio, la velocità di crescita è risultata simile tra i gruppi in trattamento con Rhinocort spray nasale e placebo dopo 12 mesi di terapia: la differenza media di velocità di crescita (placebo-Rhinocort spray nasale) è stata di 0,27 cm / anno (95% intervallo di confidenza: -0,07 a 0,62).

Influenza sulle concentrazioni plasmatiche di cortisolo:

Alle dosi raccomandate, Rhinocort spray nasale non provoca cambiamenti clinici rilevanti nelle concentrazioni basali plasmatiche di cortisolo o alla stimolazione dell'ACTH. Nei volontari sani una soppressione dose-dipendente delle concentrazioni plasmatiche ed urinarie di cortisolo è stata osservata dopo somministrazione a breve termine di Rhinocort spray nasale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità sistemica di budesonide erogata da Rhinocort spray nasale, con riferimento alla somministrazione di dosi controllate, è pari al 33%. Negli adulti la massima concentrazione plasmatica dopo la somministrazione di 256 mcg di budesonide da Rhinocort spray nasale è di 0,64 nmol/L e viene raggiunta entro 0,7 ore. L'area sotto la curva (AUC) dopo la somministrazione di 256 mcg di budesonide da Rhinocort spray nasale è di 2,7 nmol*h/L negli adulti.

Distribuzione

Budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 L/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è in media dell'85-90%.

Biotrasformazione

Budesonide è principalmente trasformata (circa il 90%), durante il primo passaggio epatico, in metaboliti con bassa attività glucocorticosteroidica. L'attività glucocorticosteroidica dei maggiori metaboliti, 6beta-idrossibudesonide e 16alfa-idrossiprednisolone, è pari a meno dell'1% di quella di budesonide.

Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dal CYP3A, un isoenzima del citocromo P450.

Budesonide non è soggetta ad inattivazione metabolica locale a livello nasale.

Eliminazione

I metaboliti sono escreti come tali o in forma coniugata principalmente per via renale. Non è stata trovata traccia di budesonide nelle urine. Budesonide ha una clearance sistemica elevata (circa 1,2 L/min) e l'emivita plasmatica dopo somministrazione endovenosa è mediamente di 2-3 ore.

Linearità

La cinetica di budesonide ai dosaggi clinicamente rilevanti è dose-dipendente.

Bambini

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.

L'area sotto la curva (AUC) dopo la somministrazione di 256 mcg di budesonide in Rhinocort è di 5,5 nmol*h/L nei bambini a dimostrazione della superiore esposizione sistemica dei glucocorticosteroidi nei bambini rispetto agli adulti. A dosi clinicamente raccomandate, la farmacocinetica di budesonide è proporzionale alla dose e l'esposizione plasmatica è correlata al peso del paziente. Quindi, questo dovrebbe essere preso in considerazione per stabilire le dosi pediatriche.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I risultati degli studi di tossicità acuta, subacuta e cronica dimostrano che gli effetti sistemici di budesonide, come ad esempio, diminuzione dell'incremento ponderale, atrofia dei tessuti linfoidei e della corteccia surrenale, sono meno gravi o simili rispetto a quelli osservati con altri glucocorticosteroidi.

Budesonide, saggiata in sei differenti tipi di tests, è risultata priva di effetti mutageni o clastogeni.

E' stata evidenziata, in uno studio di cancerogenesi condotto su ratti maschi, una aumentata incidenza di gliomi cerebrali. Tale incremento di incidenza non è più stato osservato nello stesso studio ripetuto, nel quale l'incidenza di comparsa di gliomi non è risultata diversa nei vari gruppi trattati con diversi principi attivi (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetato) e nei gruppi di controllo.

Studi di cancerogenesi condotti nei ratti maschi hanno consentito di osservare alterazioni epatiche (neoplasie epatocellulari primarie) che sono state confermate in un successivo studio effettuato trattando gli animali con budesonide e con altri 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 fino ad oggi acquisita evidenzia che non ci sono elementi per affermare che budesonide o altri glucocorticosteroidi inducano gliomi cerebrali o neoplasie primarie epatocellulari nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio edetato, sorbato di potassio, glucosio anidro, cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, polisorbato 80, acido cloridrico ed acqua depurata.

6.2 INCOMPATIBILITA'

Nessuna per quanto noto.

6.3 PERIODO DI VALIDITA'

2 anni

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare al di sopra di 30°C. Non congelare.
Dopo l'uso richiudere sempre la confezione con il cappuccio.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Il contenitore consiste in un flacone di vetro scuro da 10 o 20 ml provvisto di una pompa spray e di un applicatore nasale.

Rhinocort 32 mcg spray nasale, sospensione (32 mcg/dose): confezioni da 120 dosi e da 240 dosi

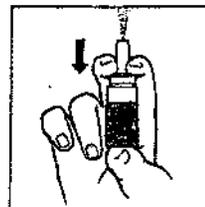
Rhinocort 64 mcg spray nasale, sospensione (64 mcg/dose): confezioni da 120 dosi e da 240 dosi

6.6 ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE

Leggere le informazioni prima di usare Rhinocort.
Seguire con cura le istruzioni.

N.B. Prima di usare Rhinocort per la prima volta agitare il flacone ed erogare 5-10 spruzzi all'aria fino ad ottenere una erogazione uniforme (vedere figura). Se il prodotto non viene usato quotidianamente la pompa deve essere ricaricata nuovamente. Dopo la prima volta è sufficiente fare una erogazione all'aria.

1. Soffiare il naso
Agitare il flacone
Rimuovere il cappuccio protettivo marrone
2. Tenere il flacone come mostrato nella figura



3. Inserire l'adattatore nasale nella narice ed erogare il numero di dosi prescritte. Ripetere l'operazione nell'altra narice



4. Rimettere il cappuccio protettivo marrone.
Non usare Rhinocort più spesso di quanto prescritto

Pulizia

Pulire le parti superiori di plastica regolarmente. Rimuovere il cappuccio protettivo marrone e sollevare l'applicatore nasale bianco. Lavare le parti in plastica con acqua calda e lasciarle asciugare completamente all'aria prima di ricollocarle al proprio posto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Ferraris
Via Ludovico il Moro 6/C
Basiglio (MI) 20080

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhinocort 32 mcg spray nasale, sospensione - confezione da 120 dosi - AIC 028935031
Rhinocort 32 mcg spray nasale, sospensione - confezione da 240 dosi - AIC 028935043
Rhinocort 64 mcg spray nasale, sospensione - confezione da 120 dosi - AIC 028935056
Rhinocort 64 mcg spray nasale, sospensione - confezione da 240 dosi - AIC 028935068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2001
Gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 luglio 2017

Agenzia Italiana del Farmaco