

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BUDEXAN 0,25 mg/ml sospensione da nebulizzare

BUDEXAN 0,5 mg/ml sospensione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BUDEXAN 0,25 mg/ml sospensione da nebulizzare

1 contenitore monodose contiene:

principio attivo: budesonide 0,5 mg

BUDEXAN 0,5 mg/ml sospensione da nebulizzare

1 contenitore monodose contiene:

principio attivo: budesonide 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione da nebulizzare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

BUDEXAN Sospensione da nebulizzare è indicato nel trattamento dell'asma bronchiale.

BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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 BUDEXAN Sospensione da nebulizzare è individuale.

La dose iniziale dovrebbe essere:

Bambini di età uguale o superiore a 6 mesi e fino a 12 anni:

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 BUDEXAN Sospensione da nebulizzare; infatti i rischi di effetti sistemici sono bassi, se confrontati con quelli rilevabili a seguito di un trattamento in associazione con glucocorticosteroidi orali.

Dose di mantenimento:

La dose di mantenimento è individuale.

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

Insorgenza dell'effetto:

Il miglioramento del controllo dell'asma a seguito della somministrazione di BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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):

BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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 BUDEXAN Sospensione da nebulizzare, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. Una dose elevata di BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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 da 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 BUDEXAN Sospensione da nebulizzare.

Suddivisione della dose e miscelazione:

BUDEXAN Sospensione da nebulizzare può essere miscelato con soluzione fisiologica 0,9% e con soluzioni da nebulizzazione di terbutalina, salbutamolo, fenoterolo, acetilcisteina, sodio cromoglicato o ipratropium bromuro.

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 BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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 raggiunga la linea indicata.

Prima di usare il liquido rimasto, agitare con cura il contenuto con movimento rotatorio.

TAVOLA DEI DOSAGGI

Dosaggio in mg	Volume di BUDEXAN Sospensione da nebulizzare	
	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	1 ml*	-
0,5	2 ml	-
0,75	3 ml	-
1	-	2 ml
1,5	-	3 ml
2	-	4 ml

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

Laringite subglottica

Nei neonati e nei bambini con laringite subglottica la dose abituale è di 2 mg di **BUDEXAN** 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 BUDEXAN SOSPENSIONE DA NEBULIZZARE

Agitare delicatamente il contenitore monodose con un movimento rotatorio.

Tenere il contenitore monodose in posizione verticale ed aprire ruotando l'aletta fino ad apertura del contenitore.

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

Note:

Sciacquare la bocca con acqua dopo ogni somministrazione al fine di ridurre la comparsa di mugugno orofaringeo.

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.

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

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

Per ottenere la massima erogazione di budesonide è richiesto un compressore che garantisca un flusso da 5 a 8 litri/min e un volume di riempimento di 2-4 ml.

Gli studi eseguiti in vivo hanno dimostrato che la dose di budesonide nebulizzata somministrata ai pazienti varia tra l'11 ed il 22% della dose nominale.

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

A causa della piccola quantità erogata di budesonide, i nebulizzatori ultrasonici non dovrebbero essere utilizzati per somministrare BUDEXAN Sospensione da nebulizzare.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità a budesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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 anti-infiammatori, 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 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 glucocorticosteroide 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 BUDEXAN Sospensione da nebulizzare ma devono essere monitorati per segni obiettivi di insufficienza surrenalica. In caso di evidenza di insufficienza surrenalica, la dose di corticosteroide sistemico deve essere temporaneamente aumentata e il trasferimento a BUDEXAN 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 sulla 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 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 il paragrafo 4.5).

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

BUDEXAN 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).

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 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.

BUDEXAN 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.

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

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 il ketoconazolo e l'itraconazolo, possono quindi aumentare l'esposizione sistemica a budesonide di parecchie volte (vedere 4.4). Data la mancanza di dati per avvalorare una raccomandazione relativa al dosaggio, si deve evitare la combinazione di questi farmaci. Se ciò non è possibile, il periodo di tempo che intercorre tra i due trattamenti deve essere il più lungo possibile e si potrebbe prendere in considerazione anche l'eventualità 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 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.

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.

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

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 escreto 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 durante l'allattamento determina un'esposizione sistemica irrilevante a budesonide 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

BUDEXAN Sospensione da nebulizzare 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 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 ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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 comune Non nota	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) Glaucoma, cataratta
Disturbi psichiatrici	Raro	Irrequietezza, nervosismo, depressione, cambiamenti comportamentali, disturbi del sonno, ansietà, iperattività psicomotoria, aggressività (prevalentemente nei bambini)
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.

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.

4.9. Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto con **BUDEXAN** Sospensione da nebulizzare, anche in dosi elevate, non dovrebbe causare problemi clinici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antistaminici, inalatori, glucocorticoidi.

Codice ATC: R03BA02

Attività antiinfiammatoria locale

L'esatto meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento dell'asma non è completamente noto. Sono probabilmente importanti l'attività antiinfiammatoria 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 antiinfiammatorio, 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 budesonide in volontari sani, hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico e urinario. Il test dell'ACTH ha dimostrato che il trattamento con budesonide, ai dosaggi consigliati, produce effetti significativamente inferiori sulla funzione surrenalica rispetto a prednisone 10 mg.

Popolazione pediatrica

Clinica – asma

L'efficacia di budesonide è stata valutata in un gran numero di studi, ed è stato dimostrato che budesonide 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 budesonide con placebo. Esempi di studi rappresentativi che valutano l'utilizzo di budesonide 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 budesonide migliora il punteggio dei sintomi di laringotracheobronchite o riduce la durata del soggiorno in ospedale. Una dose iniziale di budesonide (2 mg) o placebo è stata seguita da budesonide 1 mg o placebo ogni 12 ore. Budesonide ha migliorato in modo statisticamente significativo il punteggio di laringotracheobronchite a 12 e 24 ore e 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 moderata a severa

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha confrontato l'efficacia di budesonide 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 budesonide 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 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 budesonide 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. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli adulti, la biodisponibilità sistemica di budesonide, dopo somministrazione della 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 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 (> 90%) in metaboliti caratterizzati da una scarsa attività glucocorticosteroidica. I principali metaboliti sono la 6-beta-idrossibudesonide ed il 16-alfa-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.

Dopo somministrazione della sospensione da nebulizzare, nei bambini asmatici di età compresa fra 4-6 anni, la biodisponibilità sistemica di budesonide 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 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 linfoidi 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; sodio cloruro; polisorbato 80; acido citrico anidro; sodio citrato; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

Per i prodotti compatibili, vedere sezione 4.2.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Dopo l'apertura della busta di alluminio, i contenitori monodose devono essere utilizzati entro 3 mesi. Trascorso tale tempo il prodotto residuo deve essere eliminato.

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

Il contenitore monodose aperto deve essere utilizzato entro 12 ore. Trascorso tale tempo il prodotto residuo deve essere eliminato.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Contenitore monodose in polietilene a bassa densità contenente 2 ml di sospensione.

Ogni confezione contiene 20 contenitori monodose suddivisi in strip da 5 unità contenute in una busta di alluminio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BUDEXAN 0,25 mg/ml Sospensione da nebulizzare - 20 contenitori monodose da 2 ml AIC n. 036922019

BUDEXAN 0,5 mg/ml Sospensione da nebulizzare - 20 contenitori monodose da 2 ml AIC n. 036922021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO