

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**ELTAIRNEB** 0.25 mg/ml Sospensione per nebulizzatore

**ELTAIRNEB** 0,5 mg/ml Sospensione per nebulizzatore

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**ELTAIRNEB** 0.25 mg/ml Sospensione per nebulizzatore

Ogni fiala da 2 ml contiene 0,5 mg di budesonide.

**ELTAIRNEB** 0,5 mg/ml Sospensione per nebulizzatore

Ogni fiala da 2 ml contiene 1 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 bianco sporco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**ELTAIRNEB** viene usato per il trattamento di malattie polmonari che richiedono l'applicazione di corticosteroidi, per esempio:

- asma, quando l'uso di inalatori pressurizzati o a polvere secca non sono appropriati
- laringite ipoglottica (pseudo-croup) molto grave durante il ricovero ospedaliero
- riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) come alternativa ai corticosteroidi orali.

**ELTAIRNEB NON** è indicato per il sollievo dell'attacco di asma acuto o stato asmatico e apnea.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Asma

Il dosaggio di ELTAIRNEB deve essere determinato sulla base della necessità del singolo paziente. La dose deve essere ridotta alla dose minima necessaria per mantenere un adeguato controllo dell'asma. La dose giornaliera deve essere suddivisa in due somministrazioni al giorno (mattina e sera). In caso di controllo inadeguato la dose giornaliera può essere divisa in 3 o 4 dosi singole.

Nei casi in cui è desiderato un aumento dell'effetto terapeutico, specialmente in quei pazienti che non presentano abbondante secrezione di muco nelle vie

aeree, è consigliabile una dose maggiore di ELTAIRNEB, piuttosto che usare corticosteroidi orali insieme al trattamento, per via del minor rischio di effetti sistemici.

### Inizio della terapia

All'inizio del trattamento, durante periodi di asma grave e contemporaneamente alla riduzione o sospensione dei glucocorticosteroidi orali, la dose iniziale di Budesonide è quella raccomandata nella tabella di seguito riportata.

### Mantenimento

La dose di mantenimento deve essere adattata al singolo paziente ed essere la dose più bassa in grado di mantenere il paziente asintomatico. ELTAIRNEB è un medicinale usato per il trattamento a lungo termine dell'asma.

### Dose massima giornaliera

La dose massima giornaliera (2 mg di Budesonide) per i neonati dai 6 mesi di età e i bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere somministrata solo in caso di asma grave e durante periodi limitati.

### La dose raccomandata è:

Tabella 1

	<b>Dose iniziale</b>	<b>Dose di mantenimento</b>	<b>Dose massima al giorno</b>
<b>Neonati</b> (da 6 a 23 mesi) e <b>Bambini</b> (da 2 a 11 anni)	0.5 - 1 mg Budesonide due volte al giorno	0.25 - 0.5 mg Budesonide due volte al giorno	2 mg Budesonide
<b>Adolescenti</b> (da 12 a 17 anni) e <b>Adulti</b>	1 - 2 mg Budesonide due volte al giorno	0.5 - 1 mg Budesonide due volte al giorno	4 mg Budesonide

### Tabella 2 Rapporto volume-dose BUDESONIDE SOSPENSIONE

<b>Volume di ELTAIRNEB 0.5 mg sospensione per nebulizzatore</b>	<b>Dose in mg</b>
2 ml	<b>0.5 mg</b>
4 ml	<b>1 mg</b>
6 ml	<b>1.5 mg</b>

<b>Volume di ELTAIRNEB 1 mg sospensione per nebulizzatore</b>	<b>Dose in mg</b>
2 ml	<b>1 mg</b>
4 ml	<b>2 mg</b>

Per dosi non realizzabili con questo medicinale sono disponibili altri dosaggi del medicinale

## **Pazienti in mantenimento con glucocorticoidi orali**

Quando si inizia il trasferimento dalla terapia steroidea orale a quella con ELTAIRNEB, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. Quando si inizia il trattamento con steroidi per inalazione, la dose degli steroidi per via orale deve essere ridotta gradualmente (ad esempio di 2,5 mg di prednisolone o l'equivalente ogni mese) fino al raggiungimento della quantità minima necessaria. Per ulteriori informazioni sulla sostituzione del trattamento dei corticosteroidi per via orale, vedere paragrafo 4.4.

### Laringite ipoglottica (Pseudo-croup)

Nei neonati e nei bambini con pseudo-croup la dose abituale è di 2 mg di ELTAIRNEB. Questa dose può essere data con una somministrazione singola 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.

### BPCO

Il trattamento con budesonide per nebulizzatore nella gestione della riacutizzazione della BPCO deve essere somministrato sotto controllo medico e deve essere continuato solo se il paziente ottiene un chiaro beneficio sintomatico.

I pazienti devono essere trattati con dosi giornaliere di 4 mg di ELTAIRNEB. Il trattamento deve essere diviso in 2 somministrazioni singole a distanza di 12 ore fino a miglioramento clinico.

Le dosi possono essere aumentate ad una dose massima giornaliera di 8 mg, suddivise in 2 o più somministrazioni.

### Danno renale e compromissione epatica

Nessun dato è disponibile per l'utilizzo di budesonide per via inalatoria nei pazienti con danno renale o compromissione epatica. Poiché budesonide viene eliminata principalmente attraverso il metabolismo epatico, un aumento dei livelli sierici è previsto dopo l'assunzione orale in pazienti con grave cirrosi epatica.

## **Modo di somministrazione**

Uso inalatorio

## **Istruzioni per l'utilizzo corretto di ELTAIRNEB**

Per somministrare ELTAIRNEB sospensione per nebulizzatore occorre disporre di un sistema di inalazione che includa un nebulizzatore con compressore. ELTAIRNEB deve essere somministrato tramite un nebulizzatore pneumatico (PARI LC PLUS o simili) e un compressore (PARI Boy SX o simili) equipaggiato con il boccaglio o maschera facciale appropriata (PARI Baby mask con tubo di connessione PARI Baby o simili). Il nebulizzatore deve essere collegato ad un compressore d'aria con un flusso d'aria di 6-8 l/min, e il volume di riempimento dovrebbe essere di 2-6 ml. Il tempo di nebulizzazione e la quantità della dose erogata, dipendono dal ritmo della respirazione e dal volume di riempimento.

Non ci sono informazioni disponibili relative a inalazione e deposizione polmonare con sistemi di nebulizzazione diversi da quelli studiati nello sviluppo del medicinale; l'uso di un nebulizzatore alternativo non testato può alterare la deposizione polmonare della sostanza attiva, e questo a sua volta può alterare l'efficacia e la sicurezza del prodotto. Potrebbero quindi rendersi necessari aggiustamenti della dose.

La fiala deve essere staccata dallo strip, agitata bene per 30 secondi e aperta ruotando l'aletta. Il contenuto della fiala deve essere delicatamente versato nell'ampolla del nebulizzatore. La fiala vuota deve essere gettata via e la parte superiore dell'ampolla del nebulizzatore riposizionata.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.6. La sospensione non utilizzata deve essere eliminata immediatamente.

Il paziente deve essere istruito sul corretto utilizzo di ELTAIRNEB. I bambini devono usare ELTAIRNEB solo sotto la supervisione di un adulto.

### **È importante istruire il paziente**

- a leggere attentamente le istruzioni per l'uso del sistema di nebulizzazione, che sono sempre incluse nella confezione del nebulizzatore
- che i nebulizzatori ad Ultrasuoni non sono adatti per la somministrazione di ELTAIRNEB e quindi non devono essere usati
- che per ridurre al minimo il rischio di infezione da Candida orofaringea, il paziente deve sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato.
- a lavare la pelle del viso con acqua dopo aver utilizzato la maschera facciale per evitare l'irritazione della pelle del viso
- a pulire adeguatamente e mantenere il nebulizzatore secondo le istruzioni del produttore.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'impiego**

La budesonide non deve essere usata per il sollievo rapido degli episodi acuti di asma, per i quali è necessario utilizzare un broncodilatatore a breve durata di azione.

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

Pazienti non trattati con corticosteroidi: L'effetto terapeutico si manifesta di solito entro 10 giorni dall'inizio del trattamento. Nei pazienti in cui è presente abbondante secrezione bronchiale, si consiglia di associare per un breve periodo (circa 2 settimane) un trattamento con corticosteroidi per via orale. Finito il trattamento con il medicinale per via orale, ELTAIRNEB da solo dovrebbe essere una terapia sufficiente.

Pazienti trattati con corticosteroidi: Quando si passa dalla terapia steroidea orale a quella con ELTAIRNEB, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. ELTAIRNEB viene somministrato in combinazione con la dose di steroidi per via orale precedentemente utilizzata, per circa 10 giorni.

In seguito, la dose di steroidi per via orale deve essere gradualmente ridotta (per esempio, di 2,5mg di prednisolone o l'equivalente ogni mese), al livello più basso possibile. In molti casi, è possibile sostituire completamente lo steroide orale con ELTAIRNEB.

Durante il trasferimento dalla terapia per via orale a ELTAIRNEB, potrà verificarsi una riduzione dell'attività glucocorticosteroidea sistemica, che può comportare la comparsa di sintomi allergici o artrici come rinite, eczema e dolori muscolari e articolari. Un trattamento specifico deve essere iniziato per questi sintomi. Una insufficienza glucocorticosteroidea generale deve essere sospettata nei rari casi di comparsa dei sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi può essere a volte necessario un temporaneo aumento della dose degli steroidi per via orale.

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossale, con un immediato aumento del sibilo dopo la somministrazione. In questo caso, il trattamento con budesonide per via inalatoria deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e una terapia alternativa deve essere iniziata se necessario.

I pazienti, che hanno richiesto terapie di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria, possono essere a rischio di compromissione della funzione surrenale. 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 preso in considerazione un trattamento supplementare con corticosteroidi per via sistemica.

Gli effetti sistemici possono verificarsi con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili con la terapia inalatoria che con corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e più raramente, una serie di effetti psicologici e comportamentali, tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (specialmente nei bambini). È importante, quindi, che la dose di corticosteroidi per via inalatoria da utilizzare sia dosata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.

### **Influenza sulla crescita**

Si raccomanda che l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria, sia regolarmente monitorata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivalutata allo scopo di ridurre la dose di

corticosteroidi per via inalatoria, se possibile, alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma. 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 pediatrico.

ELTAIRNEB non deve essere usato per il sollievo rapido di episodi acuti di asma per i quali è necessario un broncodilatatore per via inalatoria a breve durata di azione. Se i pazienti trovano il trattamento con il broncodilatatore a breve durata d'azione inefficace, o hanno bisogno di più inalazioni del solito, devono consultare un medico. In questa situazione si deve valutare la necessità o di un aumento nella terapia regolare, ad esempio, più elevate dosi di budesonide per via inalatoria o l'aggiunta di un beta-agonista a lunga durata d'azione, o un trattamento con glucocorticosteroidi per via orale.

Una ridotta funzionalità epatica modifica l'eliminazione di corticosteroidi, riducendo la velocità di eliminazione e aumentando l'esposizione sistemica. Potrebbero pertanto verificarsi effetti collaterali sistemici.

La clearance plasmatica della budesonide dopo somministrazione per via endovenosa è simile sia nei pazienti cirrotici che nei soggetti sani. Dopo ingestione orale la disponibilità sistemica di budesonide è aumentata in caso di funzionalità epatica compromessa per via di una diminuzione del metabolismo di primo passaggio. La rilevanza clinica di questo fenomeno rispetto al trattamento con ELTAIRNEB non è nota poiché non sono disponibili dati per la budesonide per via inalatoria, ma un aumento dei livelli plasmatici e di conseguenza un aumento del rischio di effetti avversi sistemici potrebbe essere atteso.

Studi in vivo, hanno dimostrato che la somministrazione orale di ketoconazolo e itraconazolo (noti inibitori dell'attività del CYP3A4 nel fegato e nella mucosa intestinale) provoca un aumento della esposizione sistemica alla budesonide. Il trattamento concomitante con ketoconazolo e itraconazolo, inibitori della proteasi HIV o altri CYP3A4 inibitori devono essere evitati. Se ciò non è possibile, il periodo trascorso tra i trattamenti dovrebbe essere il più lungo possibile. Una riduzione della dose di budesonide deve anche essere considerata (vedere paragrafo 4.5).

Può verificarsi candidosi orale durante la terapia con corticosteroidi per via inalatoria. Questa infezione può richiedere un trattamento con un'appropriata terapia antifungina e, in alcuni pazienti può essere necessaria l'interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.8).

## **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

## **La polmonite nei pazienti con BPCO**

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stato osservato in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumentare della dose di steroidi, ma questo non è stato dimostrato in modo conclusivo attraverso tutti gli studi.

Non vi è alcuna evidenza clinica conclusiva per le differenze intra-classe nell'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi per via inalatoria.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO siccome le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono con i sintomi delle riacutizzazioni della BPCO.

Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO includono il fumo, l'età avanzata, basso indice di massa corporea (BMI) e BPCO grave.

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

Il metabolismo della budesonide è mediato principalmente dal CYP3A4. Inibitori di questo enzima, ad esempio ketoconazolo e itraconazolo, possono quindi aumentare l'esposizione sistemica alla budesonide, (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Dal momento che non ci sono dati a sostegno di una raccomandazione sul dosaggio, l'associazione deve essere evitata. Se questo non è possibile, il periodo tra un trattamento e l'altro deve essere il più lungo possibile e una riduzione della dose di budesonide potrebbe anche essere considerata. E' probabile che altri potenti inibitori del CYP3A4 aumentino notevolmente i livelli plasmatici della budesonide.

I pochi dati disponibili su questa interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che si può verificare un aumento marcato dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (singola dose di 1000 µg).

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.

Sono stati osservati un aumento delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti dei corticosteroidi anche nelle donne trattate con estrogeni e steroidi contraccettivi, ma non è stato osservato alcun effetto in caso di assunzione concomitante di budesonide e contraccettivi orali combinati a basso dosaggio.

Poiché la funzione surrenalica può essere soppressa, un test di stimolazione con ACTH per la diagnosi di insufficienza ipofisaria potrebbe dare risultati falsi (valori bassi).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I risultati di un ampio studio epidemiologico prospettico e dati dall'esperienza post-marketing mondiale indicano che la budesonide per via inalatoria durante la gravidanza non ha effetti negativi sulla salute del feto/neonato.

Come con altri farmaci la somministrazione della budesonide durante la gravidanza richiede che i benefici per la madre siano soppesati con i rischi per il feto.

La budesonide è escreta nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di budesonide non sono previsti effetti sul lattante. La budesonide può essere usata durante l'allattamento.

La terapia di mantenimento con budesonide per via inalatoria (200 o 400 microgrammi due volte al giorno) nelle donne asmatiche che allattano comporta un'esposizione sistemica alla budesonide trascurabile nei neonati allattati al seno.

In uno studio di farmacocinetica, la dose giornaliera stimata nel neonato è stata dello 0,3% della dose materna giornaliera per tutti i livelli di dose, e la concentrazione plasmatica media nei bambini è stata stimata essere 1/600esima delle concentrazioni osservate nel plasma materno, assumendo una biodisponibilità orale completa nel neonato. Le concentrazioni di budesonide in campioni di plasma dei neonati erano tutte inferiori al limite di quantificazione.

Sulla base dei dati disponibili per budesonide somministrata per via inalatoria e basandosi sul fatto che budesonide presenta proprietà farmacocinetiche lineari entro gli intervalli terapeutici di dosaggio dopo somministrazione nasale, inalatoria, orale e rettale, a dosi terapeutiche di budesonide, è prevedibile che l'esposizione per il lattante sia bassa.

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

La budesonide non ha alcuna influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco nella Tabella 3 sono elencate in base alla classificazione sistemica per organo in MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione sistemica per organo, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. Valgono le seguenti definizioni per l'incidenza di effetti indesiderati: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a



<1/1.000); Molto rara (<1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La probabilità di eventi avversi può essere correlata all'età, alla funzione renale e alle condizioni del paziente.

**Tabella 3 Reazioni avverse da farmaco**

<b>Classificazione sistemica per organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Candidosi orofaringea Polmonite (nei pazienti con BPCO)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Reazioni da ipersensibilità immediata e ritardata ** inclusi rash, dermatite da contatto, orticaria, angioedema
	Molto rara	Reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>	Rara	Segni e sintomi di effetti sistemici da corticosteroidi, tra cui soppressione surrenalica e ritardo della crescita ***
<b>Patologie del Sistema nervoso</b>	Rara	Iperattività psicomotoria Disordini del sonno Ansia Depressione Aggressività Cambiamenti nel comportamento (soprattutto nei bambini) Irrequietezza Nervosismo
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune  Non nota	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)) Glaucoma Cataratta
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Tosse Raucedine Irritazione della gola
	Rara	Broncospasmo Disfonia Raucedine*
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rara	Ecchimosi

\* Rare nei bambini

\*\* Fare riferimento alla Descrizione di reazioni avverse selezionate; irritazione della pelle del viso, qui di seguito

\*\*\* Fare riferimento alla popolazione pediatrica, qui di seguito

### **Descrizione di reazioni avverse selezionate**

L'infezione da Candida nell'orofaringe è dovuto alla deposizione del medicinale. Istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo ogni somministrazione ridurrà il rischio al minimo.

Come con altre terapie inalatorie, in casi molto rari può verificarsi broncospasmo paradossico (vedere paragrafo 4.4).

L'irritazione della pelle del viso, come esempio di reazione di ipersensibilità, si è verificata in alcuni casi in cui è stato usato un nebulizzatore con una maschera. Per evitare irritazioni, la pelle del viso deve essere lavata con acqua dopo l'uso della maschera facciale.

Vi è un aumento del rischio di polmonite nei pazienti con BPCO di nuova diagnosi quando iniziano il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Tuttavia una valutazione ponderata di 8 studi clinici aggregati che hanno coinvolto 4643 pazienti con BPCO trattati con budesonide e 3643 pazienti randomizzati a trattamenti diversi dai corticosteroidi per via inalatoria non ha dimostrato un aumentato rischio di polmonite. I risultati dei primi 7 di questi 8 studi sono stati pubblicati come meta-analisi.

### **Popolazione pediatrica**

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

#### Segnalazione di sospette reazioni avverse

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**

## I sintomi da sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto con budesonide, anche in dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Non è nota una tossicità acuta con budesonide. In caso di sovradosaggio a breve termine è possibile una soppressione della funzione dell'asse ipotalamo -ipofisi-surrene. In caso di sovradosaggio a lungo termine è possibile l'atrofia della corteccia surrenale. Possono insorgere effetti tipici dei glucocorticosteroidi. La capacità di adattarsi allo può essere compromessa.

## Il trattamento del sovradosaggio

Non è richiesto alcun trattamento di emergenza specifico in caso di sovradosaggio a lungo termine. Se la terapia inalatoria con ELTAIRNEB è continuata nella dose raccomandata la funzionalità normale dell'asse ipotalamo -ipofisi- surrene dovrebbe essere raggiunta entro 1 - 2 giorni. In situazioni di stress una "protezione corticosteroidica", ad esempio la somministrazione di una dose elevata di idrocortisone, potrebbe essere necessaria.

In caso di atrofia della corteccia surrenale il paziente deve essere considerato come steroide dipendente e deve essere somministrata la dose di mantenimento di un corticosteroide sistemico.

ELTAIRNEB contiene 0,1mg/ml di disodio edetato che ha dimostrato causare broncocostrizione a livelli superiori a 1,2mg/ml.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol; glicocorticoidi.

Codice ATC: R03BA02.

La budesonide è un glucocorticoide con forte effetto corticosteroidico locale ed esercita un'attività anti-infiammatoria, anti-allergica, anti-essudativa e anti-edematosa, con una minore incidenza e gravità degli effetti avversi rispetto a quelli osservati con corticosteroidi orali. Grazie a queste caratteristiche possono essere raggiunti i seguenti effetti polmonari:

1. Inibizione della formazione, della ritenzione e del rilascio di mediatori da mastociti, basofili e macrofagi.
2. Riduzione della iper-reattività del sistema bronchiale a stimoli esogeni.
3. Riduzione degli stimoli colinergici, avente come risultato una diminuzione della produzione di secreto.
4. Impermeabilizzazione delle membrane epiteliale e endoteliale.
5. Riduzione dei sintomi infiammatori (edema, infiltrazione cellulare).
6. Aumentata efficacia dei beta 2-simpaticomimetici (effetto permissivo).

L'induzione di proteine specifiche, ad esempio la macrocortina, viene considerata uno specifico meccanismo di azione della Budesonide. La biosintesi di queste proteine ha bisogno di qualche tempo spiegando il ritardo nello sviluppo della piena efficacia di Budesonide. La Macrocortina interagisce con il metabolismo dell'acido arachidonico inibendo la fosfolipasi A2 e previene la sintesi di mediatori infiammatori, come i leucotrieni.

In generale, anche nell'uso a lungo termine, non sono attese reazioni avverse sistemiche clinicamente rilevanti a causa del rapido metabolismo della budesonide, involontariamente ingerita o infusa, nel fegato.

Non è stata osservata l'atrofia della mucosa bronchiale durante l'uso a lungo termine.

Studi condotti su volontari sani con Budesonide hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico e urinario. Alle dosi raccomandate, la Budesonide ha causato un effetto significativamente minore sulla funzione surrenale, rispetto al prednisone da 10 mg, come mostrato dai test all'ACTH.

### **Effetto anti-infiammatorio topico**

L'esatto meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento dell'asma, non è del tutto chiaro. Le azioni anti-infiammatorie, come l'inibizione del rilascio di mediatori infiammatori e l'inibizione della risposta immunitaria mediata dalle citochine sono probabilmente importanti.

Uno studio clinico condotto in soggetti asmatici che confrontava budesonide somministrata per via inalatoria e per via orale a dosi calcolate per raggiungere una biodisponibilità sistemica simile ha dimostrato un'evidenza di efficacia statisticamente significativa con budesonide per via inalatoria, ma non per via orale rispetto al placebo. Pertanto, l'effetto terapeutico di dosi convenzionali di budesonide per via inalatoria può essere in larga parte attribuito alla sua azione diretta nel tratto respiratorio.

In uno studio con test di provocazione, il pre-trattamento con budesonide per 4 settimane ha dimostrato una riduzione della costrizione bronchiale sia nelle reazioni asmatiche immediate che in quelle ritardate.

### **L'insorgenza dell'effetto**

Dopo una singola dose di budesonide somministrata per via inalatoria, tramite inalatore a polvere secca, il miglioramento della funzione polmonare viene raggiunto entro poche ore. A seguito di un uso terapeutico di budesonide somministrata per via inalatoria tramite un inalatore a polvere secca, è stato dimostrato che un miglioramento della funzione polmonare si può verificare entro 2 giorni dall'inizio del trattamento, anche se il massimo beneficio potrebbe essere ottenuto dopo 4 settimane.

### **Reattività delle vie aeree**

È stato anche dimostrato che la budesonide diminuisce la reattività delle vie aeree all'istamina e alla metacolina in pazienti iper-reattivi.

### **Asma indotta da esercizio**

La terapia con budesonide inalatoria è stata efficacemente utilizzata per la prevenzione dell' asma indotta da esercizio nel contesto di un trattamento cronico. Budesonide riduce la reattività delle vie aeree all'istamina e alla metacolina in pazienti iperreattivi.

### **Crescita**

E' stata osservata una riduzione leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm) generalmente durante il primo anno di trattamento. Studi a lungo termine nella pratica clinica suggeriscono che i bambini e gli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria, in media, raggiungono il loro obiettivo di altezza nell'età adulta. Tuttavia, in uno studio in doppio cieco a lungo termine, in cui la dose di budesonide era generalmente non titolata alla dose minima efficace, i bambini e gli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria sono diventati in media 1,2 cm meno alti da adulti rispetto a quelli randomizzati a placebo. Vedere paragrafo 4.4 circa la titolazione per la dose minima efficace e sul monitoraggio della crescita nei bambini.

### **Influenza sulla concentrazione plasmatica di cortisolo**

Studi condotti su volontari sani con budesonide somministrata tramite inalatore a polvere secca hanno mostrato un effetto dose correlato su cortisolo plasmatico e urinario. Alle dosi raccomandate, la budesonide somministrata con inalatore a polvere secca provoca un effetto significativamente minore sulla funzionalità surrenalica rispetto al prednisone da 10mg, come dimostrato da test con ACTH.

### **Popolazione pediatrica**

#### **Asma**

L'efficacia di budesonide è stata valutata in un gran numero di studi, ed è stato dimostrato che la budesonide è efficace assunta una o due volte al giorno sia in adulti che in bambini, per il trattamento profilattico dell'asma persistente. Alcuni esempi di studi rappresentativi sono riportati di seguito.

#### **Laringite ipoglottica (pseudo-croup)**

Alcuni studi nei bambini con pseudo-croup hanno confrontato budesonide con placebo. Esempi di studi rappresentativi che hanno valutato l'uso di budesonide per il trattamento di bambini con pseudo-croup sono riportati di seguito.

#### **Efficacia nei bambini con pseudo-croup da lieve a moderata**

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in 87 bambini (di età compresa tra 7 mesi a 9 anni), ricoverati in ospedale con una diagnosi clinica di pseudo-croup, è stato condotto per determinare se la budesonide migliora il punteggio dei sintomi della laringite ipoglottica o diminuisce la durata del ricovero in ospedale. È stata data una dose iniziale di budesonide (2 mg) o di placebo seguita da budesonide 1 mg oppure placebo ogni 12 ore. La budesonide ha migliorato in maniera statisticamente significativa il punteggio dello pseudo-croup dopo 12 e 24 ore e dopo 2 ore in

pazienti con un punteggio iniziale di sintomi di pseudo-croup sopra il 3. C'è stata anche una riduzione del 33% della durata del ricovero.

### **Efficacia nei bambini con pseudo-croup da moderata a grave**

Un studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha confrontato l'efficacia di budesonide e placebo nel trattamento della laringite ipoglottica in 83 neonati e bambini (di età compresa tra 6 mesi a 8 anni) ricoverati in ospedale per laringite ipoglottica. I pazienti hanno ricevuto budesonide 2mg o placebo ogni 12 ore per un massimo di 36 ore o fino alla dimissione dall'ospedale. Il punteggio totale dei sintomi di pseudo-croup è stato valutato a 0, 2, 6, 12, 24, 36 e 48 ore dopo la prima dose. A 2 ore, entrambi i gruppi che hanno ricevuto budesonide e placebo hanno mostrato un miglioramento simile nel punteggio dei sintomi di laringite ipoglottica, con nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi. In 6 ore, il punteggio dei sintomi di laringite ipoglottica nel gruppo trattato con budesonide è migliorato in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo trattato con placebo, e questo miglioramento rispetto al placebo era ugualmente evidente a 12 e a 24 ore.

### *Caratteristiche dell' aerosol*

**Tabella 4** Dati caratteristici dell' Aerosol per **BUDESONIDE SOSPENSIONE** somministrato con PARI LC Plus<sup>1</sup>

Parametro di performance	BUDESONIDE SOSPENSIONE 0.5 mg		BUDESONIDE SOSPENSIONE 1mg
	Neonato	bambino	adulto
<b>Medicinale Totale Erogato [µg±SD]</b>	44.2±0.3	81.0±0.5	267.8 ± 2.5
<b>Velocità di erogazione del medicinale [µg/min±SD]</b>	6.5±0.1	12.0±0.1	39.8 ± 0.3
<b>Frazione respirabile (massa delle particelle fini) &lt; 5 µm [mg±SD]<sup>2</sup></b>	83.0±0.6		166.7 ± 0.4

<sup>1</sup>collegato con un compressore PARI Boy SX

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Negli adulti la disponibilità sistemica di budesonide dopo la somministrazione di budesonide sospensione per nebulizzatore tramite un nebulizzatore con compressore (a jet) è circa il 15% della dose nominale e dal 40% al 70% della dose erogata al paziente. Una frazione minore della disponibilità sistemica del farmaco deriva da farmaco ingerito. La concentrazione plasmatica massima, che si verifica tra 10 e 30 minuti dopo l'inizio della nebulizzazione, è di circa 4 nmol/l dopo una singola dose di 2 mg.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

La budesonide subisce un esteso effetto di primo passaggio epatico e viene rapidamente metabolizzata in elevata percentuale ( $\approx 90\%$ ) in metaboliti caratterizzati da una scarsa attività glucocorticosteroidea. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6 $\beta$ -idrossibudesonide e 16 $\alpha$ -idrossiprednisolone, è inferiore all'1% di quella della budesonide. Il metabolismo della budesonide è mediato principalmente da CYP3A4, una sottofamiglia del citocromo P450.

### Eliminazione

I metaboliti della budesonide sono escreti come tali o in forma coniugata principalmente per via renale. Nelle urine non si riscontra la presenza di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata velocità di eliminazione sistemica (all'incirca 1,2 l/min) in adulti sani, e l'emivita terminale della budesonide dopo somministrazione per via endovenosa è in media di 2-3 ore. Questo spiega i bassi effetti collaterali sistemici della budesonide.

### Linearità

La farmacocinetica della budesonide è dose dipendente ai dosaggi rilevanti dal punto di vista clinico.

In uno studio, 100mg di ketoconazolo preso due volte al giorno, ha aumentato i livelli plasmatici di budesonide somministrata in concomitanza per via orale (singola dose di 10 mg), in media, di 7,8 volte. Le informazioni che riguardano questa interazione sono carenti per la budesonide somministrata per via inalatoria, ma un marcato aumento dei livelli plasmatici è atteso.

### **Popolazione pediatrica**

Nei bambini asmatici di 4-8 anni, la clearance sistemica della budesonide è pari a circa 0,5 l/min. In riferimento al peso corporeo, espresso in Kg, i bambini hanno una clearance che è circa 50% più elevata di quella riscontrata negli adulti. L'emivita terminale della budesonide dopo inalazione è di circa 2,3 ore nei bambini asmatici. Questa è circa la stessa degli adulti sani. In bambini asmatici di età dai 4 ai 6 anni, la disponibilità sistemica della budesonide dopo la somministrazione di budesonide sospensione per nebulizzatore tramite un nebulizzatore con compressore è circa il 6% della dose nominale e il 26% della dose erogata al paziente. La disponibilità sistemica nei bambini è circa la metà rispetto a quella 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<sub>max</sub> e AUC) della 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**

#### *Tossicità subacuta e cronica*

La budesonide per via inalatoria è stata somministrata per 12 mesi a cani e ratti. Anche a dosi 10-40 volte superiori a quelle utilizzate nella pratica clinica, non sono stati osservati segni di tossicità locale nelle vie aeree.

#### *Potenziale mutageno e oncogeno*

Un aumento di incidenza di gliomi cerebrali, riscontrato in uno studio di cancerogenesi condotto in ratti maschi non ha trovato conferma in un studio successivo nel quale l'incidenza dei gliomi osservata nei gruppi trattati con i farmaci attivi (budesonide, prednisolone, triancinolone acetato) non differiva da 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 nel successivo studio con budesonide e con glucocorticosteroidi di riferimento in misura simile. Questi effetti sono probabilmente correlate a un effetto recettoriale e pertanto rappresentano un effetto tipico della classe terapeutica.

Effetti simili non sono stati osservati nell'uomo fino ad ora.

#### *Tossicità riproduttiva*

In studi sulla tossicità riproduttiva negli animali, i corticosteroidi hanno mostrato di indurre malformazioni (per esempio palatoschisi, malformazioni scheletriche). La rilevanza clinica di questi risultati non è stata chiarita fino ad ora. Nei roditori, la budesonide ha mostrato gli effetti già noti per altri glucocorticoidi. Tuttavia, confrontato con altri corticoidi per uso topico, gli effetti della budesonide erano spesso meno pronunciati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Disodio edetato

Sodio cloruro

Polisorbato 80

Acido citrico anidro

Sodio citrato

Acqua per soluzioni iniettabili



## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura della bustina: 3 mesi.

Periodo di validità dopo la diluizione del medicinale: La miscela deve essere utilizzata entro 30 minuti.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

- 2 ml di sospensione da nebulizzare in una fiala di polietilene a bassa densità (LDPE). Strip di 5 fiale sono confezionate in una bustina sigillata (PET / alluminio / PE).

Confezione:

- 20 fiale

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non sono richiesti requisiti particolari per lo smaltimento.

ELTAIRNEB può essere miscelato con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), soluzione iniettabile.

Periodo di validità dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

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

Scharper S.p.A

Via Ortles 12

20139 Milano

Italia

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

044734010 – “0,25 mg/ml Sospensione Per Nebulizzatore” 20 Fiale In Ldpe Da 2 Ml

044734022 – “0,5 mg/ml Sospensione Per Nebulizzatore” 20 Fiale In Ldpe Da 2 Ml

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

11/05/2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco