

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pulmicort Turbuhaler 200 micrograme/doză pulbere de inhalat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză conține budesonidă 200 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pulmicort Turbuhaler este recomandat la pacienți cu astm bronșic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Mod de administrare: administrare inhalatorie.

Atunci când un pacient este transferat la Turbuhaler de la alte dispozitive, tratamentul trebuie să fie individualizat, indiferent dacă este administrat o dată sau de două ori pe zi.

##### **Doze administrate fracționat (de două ori pe zi)**

Doza de *Pulmicort Turbuhaler* se stabilește individual.

Doza trebuie redusă până la cea mai mică doză care menține un control eficace al astmului bronșic.

##### Adulți (inclusiv vârstnici) și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

La începutul tratamentului, în timpul perioadelor de agravare a astmului bronșic și în timpul perioadelor de reducere sau întrerupere a glucocorticoizilor administrați pe cale orală, doza zilnică recomandată de budesonidă este de 200-1600 micrograme administrate fracționat.

În cazuri mai puțin severe și la copiii cu vârsta de peste 12 ani, poate fi utilizată o doză zilnică de budesonidă de 200 – 800 micrograme, administrate fracționat. În perioadele de acutizare doza zilnică poate fi crescută până la 1600 micrograme, administrate fracționat.

Copii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani: 200 - 800 micrograme budesonidă pe zi, administrate fracționat. În perioadele de acutizare doza zilnică poate fi crescută până la 800 micrograme budesonidă.

### **Doza unică zilnică**

Doza de Pulmicort Turbuhaler se stabilește individual.

Reducerea dozei trebuie să se facă întotdeauna, până la doza minimă la care se menține un control eficace al astmului bronșic.

Adulți (inclusiv vârstnici) și adolescenți cu vârsta peste 12 ani: 200 - 400 micrograme budesonidă pot fi utilizate la pacienții cu astm bronșic ușor până la moderat care nu au primit anterior tratament cu corticosteroizi inhalatori.

Doze de pâna la 800 micrograme budesonidă pot fi utilizate la pacienții cu astm bronșic ușor până la moderat care utilizează deja tratament cu corticosteroizi inhalatori (de exemplu budesonidă sau dipropionat de beclometazonă), administrat de două ori pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani: 200 - 400 micrograme budesonidă pot fi utilizate la copiii cu astm bronșic ușor până la moderat care nu au primit anterior tratament cu corticosteroizi inhalatori sau care utilizează deja tratament cu corticosteroizi inhalatori (de exemplu budesonidă sau dipropionat de beclometazonă), administrat de două ori pe zi.

Pacienții trebuie transferați la administrarea unică zilnică prin menținerea la aceeași doză zilnică echivalentă; trebuie luate în considerare medicamentul și modalitatea de administrare. Doza trebuie ulterior redusă la un minim necesar în vederea menținerii unui control bun al astmului bronșic.

Pacienții trebuie instruiți să folosească doză unică zilnică în fiecare seară. Este important ca doza să fie administrată constant la aceeași oră în fiecare seară.

Nu există date suficiente pentru a face recomandări în ceea ce privește transferul pacienților de la tratamentul cu steroizi inhalatori noi la tratament cu Pulmicort Turbuhaler o dată pe zi.

Pacienții, în special cei care primesc tratament o dată pe zi, ar trebui să fie avertizați că, dacă simptomele astmului bronșic se agravează (de exemplu creșterea frecvenței administrării bronhodilatatorului sau simptome respiratorii persistente) ei trebuie să dubleze doza de steroizi, prin administrarea lui de două ori pe zi și trebuie să contacteze medicul cât mai curând posibil.

La pacienții la care este necesar un efect terapeutic crescut, este recomandată o creștere a dozei de Pulmicort Turbuhaler datorită riscului mai mic de efecte sistemice în comparație cu un tratament combinat cu glucocorticoizi administrați pe cale orală.

### **Pacienții menținuți pe glucocorticoizi administrați pe cale orală:**

Pulmicort Turbuhaler poate permite înlocuirea sau reducerea semnificativă a dozei de glucocorticoizi administrați pe cale orală asigurând în același timp menținerea sub control a astmului bronșic. Starea pacientului trebuie să fie relativ stabilă la momentul la care se inițiază trecerea de la glucocorticoizi orali la Pulmicort. Timp de 10 zile se administrează o doză mare de Pulmicort în asociere cu doza de glucocorticoizi orali administrată anterior. Ulterior, doza de glucocorticoizi orali trebuie redusă progresiv (de exemplu cu 2,5 mg prednisolon sau echivalent în fiecare lună) până la doza cea mai mică posibil. În multe cazuri, este posibilă substituția completă a glucocorticoizilor orali cu Pulmicort. Pentru mai multe informații despre modalitatea de întrerupere a tratamentului cu corticosteroizi, vezi pct. 4.4.

Pacienților trebuie să li se reamintească importanța administrării terapiei profilactice regulate, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Un bronhodilatator inhalator cu durată scurtă de acțiune ar trebui să fie pus la dispoziție pentru ameliorarea simptomelor acute de astm bronșic.

### **Instrucțiuni de utilizare corectă a Pulmicort Turbuhaler**

Pulmicort Turbuhaler are un mecanism de conducere a fluxului de aer în inspir, ceea ce înseamnă că, în momentul inhalării de către pacient prin piesa bucală, substanța va urma aerul inspirat până la nivelul căilor respiratorii.

**Notă:** Este important să instruim pacientul:

- să citească cu atenție instrucțiunile de utilizare specificate în prospectul care este ambalat împreună cu fiecare dispozitiv inhalator
- să inspire puternic și adânc prin piesa bucală pentru a asigura eliberarea unei doze optime către plămâni
- să nu expire niciodată prin piesa bucală
- să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei de întreținere pentru a reduce la minim riscul apariției unei candidoze orofaringiene.

Este posibil ca pacientul să nu simtă gustul sau să nu simtă în nici un fel medicamentul în cazul utilizării inhalatorului Pulmicort Turbuhaler, datorită cantității mici de medicament eliberate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la budesonidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se impune atenție deosebită la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecții virale sau fungice la nivelul căilor respiratorii.

**Pacienți non-steroid-dependenți:**

De obicei, efectul terapeutic poate fi obținut în termen de 10 zile. La pacienții cu secreție excesivă de mucus în bronhii poate fi administrat suplimentar un tratament corticoid pe cale orală pe termen scurt (aproximativ 2 săptămâni).

**Pacienți steroideo-dependenți:**

Pacientul trebuie să fie într-o fază relativ stabilă înainte de transferul de la corticoizi administrați pe cale orală la tratament cu Pulmicort Turbuhaler. Pulmicort Turbuhaler este administrată în asociere cu doza anterioară de steroizi administrați pe cale orală, timp de 10 zile.

După această perioadă, doza de steroizi administrați pe cale orală trebuie redusă treptat (de exemplu, cu 2,5 mg prednisolonă sau echivalent în fiecare lună), până la cel mai mic nivel posibil. În multe cazuri, este posibilă înlocuirea completă a tratamentului cu corticoizi administrați pe cale orală cu Pulmicort Turbuhaler.

În timpul trecerii de la tratamentul pe cale orală la tratamentul cu Pulmicort Turbuhaler, se va manifesta o acțiune corticosteroidiană sistemică în general redusă, care poate conduce la apariția unor simptome alergice sau artritice, cum sunt rinită alergică, eczemă, dureri musculare și articulare. Pentru aceste afecțiuni este necesară instituirea unui tratament specific. În timpul retragerii corticoizilor administrați pe cale orală, pacienții se pot simți rău într-un mod non-specific, chiar dacă funcția respiratorie este menținută sau îmbunătățită. Pacienții trebuie încurajați să continue tratamentul cu Pulmicort Turbuhaler în timpul retragerii terapiei cu corticoizilor administrați pe cale orală, dacă nu există semne clinice care indică contrariul. Trebuie suspectat un efect general al deficitului de corticoizi dacă, în cazuri rare, apar simptome cum sunt oboseală, cefalee, greață și vărsături. În aceste cazuri, poate fi uneori necesară creșterea temporară a dozei de glucocorticoizi administrați pe cale orală.

Similar altor tratamente administrate prin inhalare, poate apărea bronhospasm paradoxal, cu apariția bruscă a respirației șuierătoare imediat după administrarea dozei. Dacă aceasta apare, tratamentul cu budesonidă inhalatorie trebuie să fie întrerupt imediat, trebuie evaluat, dacă este necesar, un tratament alternativ.

Pacienții care sunt transferați de pe tratament cu corticosteroizi orali pot rămâne cu riscul afectării funcției glandei suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi sistemici, recuperarea poate necesita o perioadă lungă de timp și, de aceea, pacienții

corticodependenți la care se înlocuiește această terapie cu budesonidă administrată inhalator pot fi considerați pacienți cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă lungă de timp. În aceste circumstanțe, trebuie monitorizată regulat funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Exacerbările acute ale astmului pot necesita o creștere a dozei de Pulmicort și/sau antibiotic în cazul prezenței unei infecții. Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze un bronhodilatator inhalator cu durată scurtă de acțiune ca și medicație necesară pentru ameliorarea rapidă a simptomelor acute de astm bronșic.

Pulmicort nu este destinat pentru ameliorarea rapidă a episoadelor acute de astm în cazul în care este necesar un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune administrat inhalator.

Dacă tratamentul cu bronhodilatator cu acțiune rapidă este inefficient sau dacă pacienții necesită mai multe inhalări decât în mod obișnuit, se solicită îngrijire medicală. În această situație, trebuie luată în considerare nevoia pacienților de creștere în tratamentul obișnuit, de exemplu, doze mai mari de budesonidă administrată prin inhalare sau adăugarea unui beta agonist cu acțiune de lungă durată sau un tratament cu glucocorticoizi administrați pe cale orală.

Pacienții care au necesitat terapie de urgență cu corticosteroizi în doze mari sau tratament prelungit cu doze maxime de corticosteroizi inhalatori pot, de asemenea, prezenta un risc crescut de insuficiență suprarenală. Acești pacienți pot prezenta semne și simptome de insuficiență suprarenală atunci când sunt expuși la stres sever. O terapie adițională cu corticosteroizi sistemici trebuie luată în considerare în timpul perioadelor de stres sau intervențiilor chirurgicale. Tratamentul adițional cu corticosteroizi sistemici sau Pulmicort nu trebuie oprit brusc.

Reacțiile adverse sistemice ale corticosteroizilor administrați inhalator pot apărea, în special la doze mari prescrise pe perioade lungi de timp. Probabilitatea de apariție a acestor reacții este mult mai mică decât în cazul corticosteroizilor administrați oral. Posibilele reacții adverse sistemice includ sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia glandei suprarenale, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataracta, glaucomul și mai rar, o gamă de reacții psihologice și comportamentale care includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii).

Este foarte important ca doza de corticosteroizi administrați inhalator să fie dozată la cea mai mică doză la care controlul efectiv al astmului este menținut.

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroizi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat. În cazul întârzierii creșterii, terapia trebuie reevaluată în scopul reducerii dozei de corticosteroid inhalator la cea mai mică doză la care este menținut controlul eficace al astmului bronșic, dacă este posibil. Beneficiile terapiei cu corticosteroizi, precum și riscurile posibile ale întârzierii creșterii trebuie evaluate atent. În plus, trebuie luată în considerare și recomandarea unui consult efectuat de un pediatru specializat în boli respiratorii.

Reducerea funcției hepatice afectează eliminarea corticosteroizilor, determinând încetinirea ratei de eliminare și o expunere sistemică mai mare. Trebuie luate în considerare posibilele reacții adverse sistemice.

Clearance-ul plasmatic după administrarea intravenoasă a unei doze de budesonidă a fost similar la pacienții cu ciroză și la subiecții sănătoși. După ingestia pe cale orală, disponibilitatea sistemică a budesonidei a crescut pe baza alterării funcției hepatice datorată metabolismului redus la nivelul primului pasaj hepatic. Relevanța clinică a acesteia asupra tratamentului cu Pulmicort este necunoscută datorită lipsei de date privind budesonida inhalatorie, dar poate fi așteptată creșterea concentrațiilor plasmatice și de aici un risc crescut de efecte adverse sistemice.

Studiile *in vivo* au arătat că administrarea orală de ketoconazol și itraconazol (inhibitori cunoscuți ai activității enzimei CYP3A4 în ficat și în mucoasa intestinală) determină o creștere a expunerii sistemice la budesonidă. Tratamentul concomitent cu ketoconazol și itraconazol și alți inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitat, mai ales în cazul administrării inhibitorilor pe o durată lungă de timp. Dacă acest lucru nu este

posibil, intervalul de timp dintre două administrări trebuie să fie cât mai lung posibil. De asemenea, trebuie luată în considerare reducerea dozei de budesonidă (vezi pct. 4.5).

Candidoza orală poate apărea în timpul tratamentului cu corticosteroizi administrați inhalator. Această infecție poate necesita tratament cu medicație antifungică corespunzătoare, iar la unii pacienți poate să fie necesară întreruperea tratamentului. (vezi pct.4.2).

#### Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

#### Tulburarea vederii

Tulburarea vederii poate fi raportată odată cu administrarea corticosteroizilor sistemici și topici. Dacă un pacient prezintă simptome cum ar fi vedere încețoșată sau alte tulburări ale vederii, pacientul trebuie să ia în considerare o consultare la un oftalmolog pentru evaluarea posibilelor cauze care pot include cataractă, glaucom, sau boli rare cum ar fi corioretinită seroasă centrală (CSCR) care a fost raportată după utilizarea corticosteroizilor sistemici și topici.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metabolizarea budesonidei este afectată de substanțe metabolizate de către enzima CYP3A4.

De aceea, inhibitorii acestei enzime, de exemplu ketoconazol și itraconazol, pot crește de mai multe ori expunerea sistemică la budesonidă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Deoarece nu sunt disponibile date care să susțină o recomandare pentru dozare, această combinație de medicamente trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre cele două administrări trebuie prelungită cât mai mult posibil și, de asemenea, trebuie luată în considerare și o scădere a dozei de budesonidă. Alți inhibitori potenți ai CYP3A4 sunt, de asemenea, în măsură să crească concentrația plasmatică a budesonidei.

Date limitate despre această interacțiune pentru doze mari de budesonidă administrată inhalator indică faptul că aceste creșteri marcate ale concentrației plasmatică (în medie de patru ori) pot apare dacă se administrează itraconazol, 200 mg în doză zilnică unică, concomitent cu budesonida pe cale inhalatorie (doză unică de 1000 μg).

Concentrațiile plasmatică crescute și reacțiile potențate ale corticosteroizilor au fost observate, de asemenea, la femeile tratate cu estrogeni și contraceptive cu compuși steroidici, dar nu s-a observat nicio reacție în urma administrării concomitente de budesonidă și contraceptive orale în doză mică.

Deoarece funcție renală poate fi suprimată, un test de stimulare cu ACTH pentru diagnosticarea insuficienței hipofizare poate avea rezultate false (valori scăzute).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Rezultatele dintr-un studiu epidemiologic, prospectiv, de amploare și din experiența globală post-marketing indică faptul că administrarea budesonidei pe cale inhalatorie în sarcină nu are reacții adverse asupra sănătății fătului/noului-născut.

În studiile la animale, glucocorticoizii s-au dovedit a induce malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Acest fapt nu pare a avea relevanță în cazul dozelor recomandate la om, dar tratamentul cu budesonidă administrată prin inhalare trebuie revizuit periodic și menținut la cea mai mică doză eficientă.

Similar altor medicamente, administrarea budesonidei în sarcină impune ca beneficiile pentru mamă să fie comparate cu riscurile pentru făt. Glucocorticoizii administrați prin inhalare sunt de preferat glucocorticoizilor administrați pe cale orală datorită efectelor sistemice mai mici obținute la doze necesare pentru obținerea răspunsurilor pulmonare similare.

Budesonida este excretată în laptele matern. Cu toate acestea, la doze terapeutice nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați la sân. Pulmicort Turbuhaler se poate utiliza în timpul alăptării.

Tratamentul de întreținere cu budesonidă pe cale inhalatorie (200 sau 400 micrograme de două ori pe zi) la femeile cu astm bronșic care alăptează determină o expunere sistemică la budesonidă neglijabilă pentru sugarii alăptați la sân.

Într-un studiu farmacocinetic, doza zilnică estimată la sugar a fost de 0,3% din doza zilnică a mamei pentru ambele niveluri de dozare, iar concentrația plasmatică medie la sugari a fost estimată a fi 1/600 din concentrațiile plasmatiche ale mamei, presupunând o biodisponibilitate orală totală la sugar. Concentrațiile de budesonidă în eşantioanele plasmatiche ale sugarului au fost mai mici decât limita cuantificabilă.

Pe baza datelor de administrare a budesonidei pe cale inhalatorie și a faptului că budesonida prezintă proprietăți FC lineare în cadrul intervalelor terapeutice după administrarea pe cale nazală, inhalatorie, orală sau rectală la doze terapeutice de budesonidă, se anticipează ca expunerea sugarului să fie mică.

Cele mai multe rezultate din studii prospective epidemiologice și din experiența globală de după punerea pe piață nu au indicat un risc crescut de reacții adverse pentru făt și nou născut în urma utilizării inhalatorii a budesonidei în timpul sarcinii. Este important atât pentru făt cât și pentru mamă ca astmul să fie controlat adecvat în timpul sarcinii. Similar altor medicamente, administrarea budesonidei în sarcină impune ca beneficiile pentru mamă să fie puse în balanță cu riscurile pentru făt.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pulmicort Turbuhaler nu are efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Pentru frecvența de apariție a reacțiilor adverse se folosesc următoarele definiții:

Frecvențele se definesc ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu se pot estima din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Candidoză orofaringiană
		Pneumonie (la pacienții cu BPOC)
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate imediată și întârziată, inclusiv roșeață, dermatită de contact, urticarie, angioedem și reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Rare	Semne și simptome ale efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv supresie suprarenală și întârziere a creșterii*

Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Cataractă Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	Glaucom
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate <sup>c</sup> Depresie <sup>c</sup>
	Rare	Hiperactivitate psihomotorie Tulburări de somn Agresivitate Tulburări de comportament (predominant la copii )
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse Răgușeală Iritație la nivelul faringelui
	Rare	Bronhospasm Disfonie Răgușeală**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Echimoze
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Spasme musculare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tremor***

\* se referă la populația pediatrică, mai jos

\*\* rare la copii

\*\*\* bazată pe frecvența raportată în studiile clinice

<sup>c</sup>au fost cumulate studii clinice cu 13119 pacienți la care s-a administrat budesonida pe cale inhalatorie și 7278 pacienți la care s-a administrat placebo. Frecvența anxietății a fost de 0,52% pentru pacienții la care s-a administrat budesonida pe cale inhalatorie și de 0,63% pentru pacienții la care s-a administrat placebo; în ceea ce privește depresia a fost de 0,67% pentru pacienții la care s-a administrat budesonida pe cale inhalatorie și de 1,15% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Ocazional, semne și simptome caracteristice glucocorticoizilor administrați sistemic pot apărea la glucocorticoizi administrați pe cale inhalatorie, probabil în funcție de doză, timpul de expunere, expunere concomitentă sau anterioară la corticosteroizi și sensibilitatea individuală, vezi pct. 4.4.

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Candidoza orofaringiană se datorează depunerii medicamentului la nivelul orofaringelui.

Acest risc este redus prin recomandarea pacienților să-și clătească gura cu apă după fiecare administrare. Candidoza răspunde la tratamentul cu antifungice cu administrare topică, fără să fie nevoie de întreruperea tratamentului cu budesonidă.

Similar altor tratamente administrate prin inhalare, poate apărea în cazuri foarte rare bronhospasm paradoxal (vezi pct 4.4).

Există un risc crescut pentru pneumonie la pacienții nou diagnosticați cu BPOC care încep tratamentul cu corticosteroizi pe cale inhalatorie. Totuși, evaluarea comparativă a 8 studii clinice care au inclus 4643 de pacienți cu BPOC tratați cu budesonidă și 3643 de pacienți randomizați la tratamente fără corticosteroizi inhalatori nu a demonstrat un risc crescut pentru pneumonie. Rezultate din primele 7 studii au fost publicate sub forma unei meta-analize.

### **Copii și adolescenți**

Retardul de creștere a fost raportat la copii care au primit steroizi inhalatori.

Din cauza riscului de întârziere a creșterii în populația pediatrică, creșterea trebuie monitorizată așa cum se descrie la pct. 4.4.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul acut cu Pulmicort Turbuhaler, chiar și în doze excesive nu se anticipează să reprezinte o problemă clinică. Singurul efect dăunător după utilizarea de doze foarte mari a medicamentului, este apariția pentru o scurtă perioadă de timp a supresiei corticosuprarenalei. Nu este necesară nici o acțiune specială de urgență.

Tratamentul cu Pulmicort Turbuhaler trebuie să fie continuat la doza recomandată pentru controlul astmului bronșic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente inhalatorii pentru boli obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03BA02

Budesonida este un glucocorticoid cu efecte antiinflamatorii locale puternice, cu o incidență și severitate a reacțiilor adverse mai mică decât cea observată în cazul corticoizilor administrați pe cale orală.

### **Efect anti-inflamator topic**

Mecanismul exact al acțiunii glucocorticoizilor în tratamentul astmului bronșic nu este pe deplin cunoscut. Efectele antiinflamatorii, cum sunt inhibarea eliberării de mediatori ai inflamației și inhibarea răspunsului imun mediat de citokine, sunt probabil importante.

Un studiu clinic efectuat la pacienții cu astm bronșic care a comparat dozele de budesonidă administrată prin inhalare și pe cale orală administrată la doze calculate pentru a obține biodisponibilitatea sistemică similară a demonstrat statistic semnificativ eficacitatea budesonidei administrată prin inhalare, dar nu și pe a budesonidei administrată pe cale orală. Astfel, efectul terapeutic al dozelor convenționale de budesonidă administrată prin inhalare pot fi explicate în mare parte prin acțiunea directă asupra tractului respirator.

Într-un studiu de caz, pre-tratamentul cu budesonidă timp de patru săptămâni a arătat reducerea constricției bronhiilor atât în reacțiile astmatice imediate, cât și în cele întârziate.

### **Instalarea efectului**

După administrarea unei doze unice de budesonidă administrată prin inhalare pe cale orală prin intermediul unui inhalator cu pulbere uscată, îmbunătățirea funcției pulmonare este obținută în termen de câteva ore. După utilizarea terapeutică a budesonidei administrată prin inhalare pe cale orală prin intermediul inhalatorului cu pulbere uscată, s-a demonstrat că îmbunătățirea funcției pulmonare are loc în termen de 2 zile de la începerea tratamentului, deși beneficiile maxime nu pot fi atinse până la 4 săptămâni.

### **Reactivitatea căilor respiratorii**

Budesonida a demonstrat că reduce reactivitatea căilor respiratorii la histamină și metacolină la pacienții hiperreactivi.

### **Astm bronșic indus de efortul fizic**

Tratamentul cu budesonidă administrată prin inhalare a fost utilizat eficient pentru prevenirea astmului bronșic indus de efortul fizic.

### **Creșterea**

Date limitate provenite din studiile efectuate pe termen lung sugerează că majoritatea copiilor și adolescenților tratați cu budesonidă administrată prin inhalare ating în cele din urmă înălțimea normală când devin adulți. Cu toate acestea, a fost observată o reducere inițială mică, dar tranzitorie a creșterii (aproximativ 1 cm) la copiii tratați cu doze mari (400 mg pe zi) pe o durată de până la 6 ani. Acest lucru se produce, în general, în primul an de tratament (vezi pct. 4.4).

### **Copii și adolescenți**

Examinarea oftalmologică la lampa cu fantă a fost efectuată la 157 de copii (cu vârste între 5 și 16 ani) tratați cu o doză medie zilnică de 504 μg timp de 3-6 ani. Rezultatele au fost comparate cu cele de la 111 copii cu astm bronșic de aceeași vârstă. Budesonida inhalatorie nu a fost asociată cu o incidență crescută a cataractei posterioare subcapsulare.

### **Influența asupra concentrației plasmatice de cortizol:**

Studii cu Pulmicort Turbuhaler efectuate la voluntari sănătoși au arătat prezența de efecte direct proporționale cu doza în ceea ce privește concentrațiile plasmatice și urinare de cortizol. La dozele recomandate, Pulmicort Turbuhaler provoacă efecte semnificativ mai reduse asupra funcției corticosuprarenaliene decât o doză de 10 mg prednisolon, așa cum o arată testele la ACTH.

A fost observată o reducere inițială de mică amplitudine, dar tranzitorie, a creșterii (aproximativ 1 cm), care apare de obicei în mod obișnuit în decursul primului an de tratament. Studii clinice realizate pe termen lung sugerează faptul că majoritatea copiilor și adolescenților tratați cu budesonidă pe cale inhalatorie vor atinge în cele din urmă înălțimea corespunzătoare vârstei adulte. Cu toate acestea rezultatele arată că, într-un studiu pe termen lung dublu orb, în care doza de budesonidă nu a fost în general titrată la cea mai mică doză efectivă, copiii și adolescenții tratați cu budesonidă inhalatorie sunt în medie cu 1,2 cm mai scunzi decât adulții care au fost randomizați cu placebo. Vezi pct. 4.4 referitor la titrarea la cea mai mică doză efectivă și despre monitorizarea creșterii la copii.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

După administrarea inhalatorie pe cale orală prin Pulmicort Turbuhaler, concentrațiile plasmatice maxime de budesonidă (4,0 nmol/l după o doză de 800 μg) apar într-un interval de 30 de minute. Concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației plasmatice funcție de timp cresc linear cu doza, dar sunt ușor (20-30%) mai mari după administrări repetate (3 săptămâni de tratament) decât după o administrare unică. La subiecții sănătoși, depozitarea la nivelul plămânilor a fost estimată la 34% ±10% din doza măsurată, (media aritmetică ± DS), în timp ce 22% a fost reținută în dispozitivul bucal și restul (aproximativ 45% din doza măsurată) a fost înghițită.

Concentrația plasmatică maximă după inhalarea a 1 miligram budesonidă este de aproximativ 3,5 nmol/l crescând după aproximativ 20 minute.

### **Distribuție**

Budesonida are un volum de distribuție de aproximativ 3 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică este în medie de 85-90%.

### **Metabolizare**

Budesonida este metabolizată extensiv ( $\approx 90\%$ ) la primul pasaj hepatic, fiind transformată în metaboliți cu acțiune glucocorticoidă redusă. Acțiunea glucocorticoidă a principalilor săi metaboliți, 6-beta-hidroxi-budesonidă și 16-alfa-hidroxi-prednisolon, reprezintă mai puțin de 1% din acțiunea budesonidei. Metabolizarea budesonidei este realizată în principal pe calea enzimelor CYP3A, o subfamilie a citocromului p450.

### **Eliminare**

Metaboliții budesonidei sunt excretați de la nivel renal sub formă nemodificată sau conjugată în urină. În urină nu a fost detectată budesonidă în formă nemodificată. La adulții sănătoși, budesonida are un clearance sistemic mare (aproximativ 1,2 l/min) și timpul de înjumătățire după administrarea intravenoasă a budesonidei este în medie de 2-3 ore.

### **Farmacocinetică**

La doze relevante clinic cinetica budesonidei este proporțională cu doza.

Într-un studiu, 100 mg ketoconazol administrat de două ori pe zi, a crescut nivelul plasmatic al budesonidei administrată concomitent pe cale orală (doză unică de 10 mg) în medie cu 7,8 ori. Informații privind această interacțiune lipsesc pentru budesonida administrată prin inhalare, dar se pot aștepta creșteri marcate ale concentrațiilor plasmatică.

### **Copii și adolescenți**

Budesonida are un clearance sistemic de aproximativ 0,5 l/min la copiii cu astm bronșic cu vârste de 4 – 6 ani. Per kilogram de greutate corporală, copiii au un clearance cu aproximativ 50% mai mare decât adulții. Timpul de înjumătățire al budesonidei după administrarea pe cale inhalatorie este de aproximativ 2,3 ore la copiii cu astm bronșic. Acesta este aproape similar cu al adulților sănătoși. La copiii cu astm bronșic tratați cu Pulmicort Turbuhaler (doză unică de 800  $\mu\text{g}$ ), concentrația plasmatică a ajuns la  $C_{\text{max}}$  (4,85 nmol/l) la 13,8 minute după inhalare și ulterior a scăzut rapid; ASC a fost 10,3 nmol·h/l.

Valoarea pentru ASC este în general comparabilă cu cea observată la adulți pentru aceeași doză; cu toate acestea, valoarea  $C_{\text{max}}$  tinde să fie mai mare la copii. La copii, depozitarea la nivel pulmonar (31% din doza totală prescrisă) este similară celei măsurate la adulții sănătoși (34% din doza totală prescrisă).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea după doză unică a budesonidei este scăzută și echivalentă ca amplitudine și tip cu aceea a glucocorticoizilor de referință studiați (dipropionat de beclometazonă, fluocinolon acetonidă). Rezultatele studiilor de toxicitate subacută și după doze repetate au arătat că efectele sistemice a budesonidei sunt mai puțin severe sau similare celor observate după administrarea altor glucocorticoizi, de exemplu încetinirea creșterii în greutate, atrofia corticosuprarenaliană și a țesuturilor limfoide.

Într-un studiu de carcinogenitate s-a observat o incidență crescută de gliome la nivelul creierului la șobolanii masculi; aceasta nu a putut fi verificată într-un studiu repetitiv în care incidența gliomelor nu a fost diferită între grupurile aflate sub tratament (budesonidă, prednisolon,, triamcinolon acetonid) și grupurile de control.

Modificările hepatice (neoplasme hepatocelulare primare) apărute la șobolanii masculi într-un studiu de carcinogenitate au fost asociate cu budesonida, cât și cu glucocorticoizii de referință. Aceste efecte sunt cel mai probabil asociate unui efect de receptor și, de aceea, reprezintă un efect de clasă.

Experiență clinică disponibilă indică faptul că nu există sugestii care să indice că budesonida sau alți glucocorticoizi induc gliome la nivelul creierului sau neoplasme hepatocelulare primare la om.

În studiile asupra funcției de reproducere la animale, s-a dovedit că corticoizii cum este budesonida induc malformații (palatoschizis, malformații ale scheletului). Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale obținute la animale nu par să fie relevante la oameni, la dozele recomandate.

De asemenea, studiile la animale au identificat o implicare a excesului prenatal de glucocorticoizi în creșterea riscurilor de întârziere a creșterii intrauterine, de boli cardiovasculare la vârsta adultă și de modificări permanente ale densității receptorilor pentru glucocorticoizi, ale turnover-ului neurotransmițătorilor și ale comportamentului, la expuneri inferioare intervalului de doze teratogene.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.  
Flaconul trebuie păstrat acoperit cu capacul de protecție.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon multidoză din PEID conținând 100 doze pulbere de inhalat.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

**Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și manipularea sa**  
*Turbuhaler* este un inhalator multidoză. Când inspirați prin *Turbuhaler*, pulberea este eliberată în plămâni. De aceea, este important să inspirați adânc prin piesa bucală.  
Pentru administrarea corectă a medicamentului, pacientul trebuie să urmeze cu atenție instrucțiunile următoare:

Înainte de a utiliza un nou *Pulmicort Turbuhaler*, trebuie să-l armați. Pentru aceasta, răsuciți capacul și scoateți-l. Țineți inhalatorul în poziție verticală cu piesa bucală îndreptată în sus, apoi rotiți dispozitivul de armare înspre dreapta, atât cât este posibil, apoi din nou spre stânga. Repetați procedeul. Acum sunteți gata să inhalați prima doză (vezi *Inhalarea dozei*). **La administrarea dozelor următoare nu este nevoie să armați încă o dată inhalatorul, chiar dacă nu l-ați folosit o lungă perioadă de timp.**

### Administrarea dozei

#### 1. Încărcarea dozei

- Răsuciți capacul și scoateți-l.
- Pentru a administra doza corectă, *Pulmicort Turbuhaler* trebuie ținut în poziție verticală, cu piesa bucală îndreptată în sus, de fiecare dată când se încarcă o doză de medicament.
- Răsuciți dispozitivul de armare spre dreapta, atât cât este posibil. Apoi răsuciți spre stânga.

- Veți auzi un clic.
- 2. Inhalarea dozei**
- Când inhalați, *Pulmicort Turbuhaler* trebuie ținut în poziție verticală, cu piesa bucală îndreptată în sus, sau în poziție orizontală.
  - Îndepărtați inhalatorul și expirați. **Nu agitați inhalatorul după ce îl încărcăți.**
  - Plasați piesa bucală între buze și inhalați adânc. Este posibil să nu simțiți gustul medicamentului.
  - Nu mestecați și nu mușcați piesa bucală.
  - Scoateți inhalatorul din cavitatea bucală și expirați. Nu suflați și nu expirați în piesa bucală.
  - Dacă sunt necesare mai multe doze, repetați etapele anterioare.
  - **Când ați terminat administrarea, acoperiți inhalatorul cu capacul și răsuciți-l până la închidere. Clătiți cavitatea bucală cu apă. Nu înghițiți apa.**
  - **Păstrați întotdeauna *Pulmicort Turbuhaler* curat și uscat.**
  - Nu utilizați *Pulmicort Turbuhaler* dacă a fost lovit sau dacă piesa bucală a fost detașată.

Pacientul trebuie atenționat că inhalatorul are o fereastră de dozaj chiar sub piesa bucală.

**Când apare un semn roșu în partea superioară a ferestrei, inhalatorul mai conține 20 doze.** Pacientul trebuie să-și procure un inhalator nou.

**Când semnul roșu atinge partea inferioară a ferestrei de dozaj,** inhalatorul trebuie aruncat, deoarece nu mai eliberează doza corectă de medicament.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje, Suedia

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8698/2016/01

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.