

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDOLER 200 mcg Basıncılı İnhalasyon, Süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ölçülü doz 200 mikrogram mikronize budesonid içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ölçülü dozlu aerosol süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antiinflamatuvar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır. KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bronşiyal Astımda

Bölünmüş dozlar (günde iki kez)

Dozaj kişiye özgü olmalıdır.

Doz daima iyi astım kontrolü sağlamak için gereken minimum düzeye indirilmelidir.

Erişkinler (yaşlılar dahil) ve 12 yaş üzeri çocuklar:

Tedaviye başlanırken, şiddetli astım dönemlerinde ve oral glukokortikosteroidler azaltılırken ya da kesilirken, erişkinlerdeki dozaj bölünmüş dozlar halinde günde 200-1.600 mikrogram şeklinde olmalıdır.

Daha az şiddetli vakalarda ve 12 yaş üzeri çocuklarda, günde 200-800 mikrogram bölünmüş dozlar halinde kullanılabilir. Şiddetli astım dönemlerinde, günlük dozaj bölünmüş dozlar halin



1.600 mikrograma kadar arttırılabilir.

5-12 yaş arası çocuklar:

Bölünmüş dozlar halinde, günde 200-800 mikrogram. Şiddetli astım dönemlerinde, günlük doz 800 mikrograma kadar arttırılabilir.

Günde bir defa doz

Dozaj kişiye özgü olmalıdır.

Doz daima iyi astım kontrolü sağlamak için gereken minimum düzeye indirilmelidir.

Erişkinler (yaşlılar dahil) ve 12 yaş üzeri çocuklar:

Daha önceden inhale glukokortikosteroid kullanmamış, hafif ila orta düzey astımı olan hastalarda 200 mikrogram ila 400 mikrogram kullanılabilir.

Önceden inhale steroidlerle (örn., budesonid veya beklometazon dipropiyonat) kontrol altına alınmış hafif ila orta düzey astımı olan hastalarda günde iki kez uygulanmak üzere 800 mikrograma kadar kullanılabilir.

5-12 yaş arası çocuklar:

Önceden inhale steroidlerle (örn. budesonid veya beklometazon dipropiyonat) kontrol altına alınmış veya önceden inhale glukokortikosteroid almamış hafif ila orta düzey astımı olan çocuklarda günde iki kez uygulanmak üzere 200 mikrogram ila 400 mikrogram kullanılabilir.

Hasta, aynı eşdeğer toplam günlük dozda günde bir kez dozlamaya geçirilmelidir; ilaç ve uygulama yöntemi değerlendirilmelidir. Doz daha sonra, iyi astım kontrolü sağlamak için gereken minimum düzeye indirilmelidir.

Hastalara günlük tek dozlarını akşam almaları konusunda talimat verilmelidir. Dozun, düzenli olarak ve her akşam benzer bir vakitte alınması önemlidir.

Hastalara, daha yeni inhale steroidlerden günde bir kez BUDOLER'e geçmelerini tavsiye etmek için yeterli veri yoktur.

Özellikle günde bir kez tedavi alanlar olmak üzere hastalara, astımlarının kötüleşmesi (örn. bronkodilatör kullanımının sıklığında artış veya persistan respiratuvar belirtiler) durumun



günde iki kez uygulamak üzere steroid dozunu iki katına çıkarmaları ve mümkün olan en kısa zamanda doktorla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Terapötik etkinin artması istenen hastalarda, oral glukokortikosteroidlerle kombine tedaviye kıyasla sistemik etki riskinin daha düşük olması nedeniyle BUDOLER dozunun arttırılması önerilir.

Oral glukokortikosteroid idamesindeki hastalar

BUDOLER, astım kontrolü sırasında oral glukokortikosteroidlerin dozajında önemli azalma veya replasman yapılmasına izin verebilir. Oral steroidlerden BUDOLER'e geçiş başlatıldığında, hasta nispeten stabil bir fazda olmalıdır. Bu sırada yaklaşık 10 gün boyunca, önceden kullanılan oral steroid dozuyla kombine yüksek doz BUDOLER verilir. Bundan sonra, oral steroid dozu kademeli olarak (örneğin, ayda 2,5 mg prednizolon veya eşdeğeri) mümkün olan en düşük seviyeye azaltılmalıdır. Pek çok vakada oral steroidi tamamen BUDOLER ile değiştirmek mümkündür. Oral kortikosteroidlerin kesilmesi hakkında daha fazla bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

Hastalara, asemptomatik olsalar bile düzenli olarak koruyucu tedavilerini almalarının önemi hatırlatılmalıdır. Akut astım semptomlarını iyileştirmek için kısa etkili inhale bir bronkodilatör bulundurulmalıdır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH)

Formoterol gibi uzun etkili bir bronkodilatatöre ek olarak verildiğinde, BUDOLER için önerilen doz, günde 2 defa 400 mikrogram'dır.

BUDOLER reçete edilmiş oral glukokortikosteroid kullanan KOAH'lı hastalarda, oral doz azaltılırsa, "Pozoloji ve uygulama şekli; Bronşiyal Astımda" bölümünde belirtilen tavsiyeler verilmelidir.

Uygulama şekli:

BUDOLER oral inhalasyon kullanım içindir.

BUDOLER solunumla akışı sağlar. Bunun anlamı hastalar ağızlıkla inhale ettiğinde, etkin madde alınan nefesle havayollarına ulaşacak demektir.

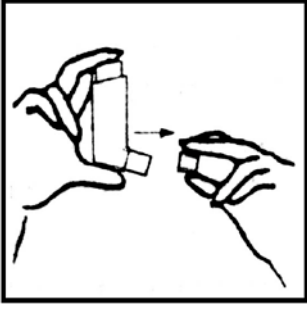
Not: Hastayı aşağıdaki hususlarda bilgilendirmek önemlidir:



- Her aerosol inhaler'in ambalajında bulunan kullanma talimatındaki talimatları dikkatle okuması gerektiği
- Akciğerlere optimal dozun ulaşmasını sağlamak için ağızlıktan kuvvetli ve derin nefes alması gerektiği
- Ağızlıktan asla nefes vermemesi gerektiği
- Ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk (kandida enfeksiyonu) oluşma riskini en aza indirmek için inhalasyon sonrasında ağızını suyla çalkalaması ve suyu yutmaması gerektiği öğütlenmelidir.

Aerosol inhaler yoluyla verilen ilaç miktarı çok az olduğundan, hasta kullanım sırasında herhangi bir tat almayabilir veya ilacı hissetmeyebilir.

Aşağıda verilen kurallar dikkatle izlenmelidir.



1. İnhaler resimde görüldüğü gibi tutulur ve ağızlık üzerindeki kapak çıkarılır.



2. İnhaler 20 saniye boyunca aşağı yukarı kuvvetlice çalkalanır.





3. Nefes kuvvetlice dışarı verilir. Ağız parçası ağza yerleştirilir. Ağız parçası etrafında dudaklar sıkıca kapatılır.



4. Ağızdan derin bir nefes alınırken aynı anda madeni tüp aşağıya doğru 1 KEZ bastırılır.



5. BUDOLER bronşlara ulaşacaktır. İnhaler ağızdan çekilir ve nefes, rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre içeride tutulur. Daha sonra normal şekilde nefes almaya devam edilir.

6. Doktor önerisi ile ikinci püskürtme kullanılacak ise 2-5 adımlar tekrarlanır.

7. İnhaler kullanıldıktan sonra kapak tekrar ağızlık üzerine yerleştirilir.

Cihazın Temizlenmesi:



Ağızlık parçası KURU ve temiz bir bezle silinebilir. Temizlik amacıyla su kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonlarının azalması, kortikosteroidlerin atılımını etkileyebilir. Bununla birlikte, intravenöz yoldan uygulanan budesonidin plazma klerensi, sirozlu hastalarda ve sağlıklı kişilerde benzerdir. Karaciğer fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, ilk geçiş metabolizmasındaki azalma nedeniyle, oral yoldan alınan budesonidin sistemik yararlanımı artar. İnhalasyon yoluyla alınan budesonid için herhangi bir veri bulunmadığından, bunun BUDOLER aerosol inhaler ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir; ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

Pediyatrik popülasyon:

5 yaş üzeri çocuklarda belirtilen dozlarda kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnhale steroidin kombine edildiği KOAH'lı ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir.

Aktif veya sessiz seyreden akciğer tüberkülozlu hastalarda ve solunum yollarında fungal ya da viral enfeksiyonu olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

Non steroid bağımlı hastalar: Terapötik etkiye genellikle 10 gün içinde erişir. Bronşlarında aşırı mukus sekresyonu olan hastalarda, başlangıçta kısa bir süre (yaklaşık 2 hafta) ilave c



kortikosteroid rejimi verilebilir.

Steroide bağımlı hastalar: Oral kortikosteroidden BUDOLER tedavisine geçildiğinde hasta nispeten stabil fazda olmalıdır. Bu sırada yaklaşık 10 gün boyunca, önceden kullanılan oral steroid dozuyla kombine yüksek doz BUDOLER verilir.

Bundan sonra, oral steroid dozu kademeli olarak (örneğin, ayda 2.5 mg prednizolon veya eşdeğeri) mümkün olan en düşük seviyeye azaltılmalıdır. Pek çok vakada BUDOLER'in kortikosteroidin tamamının yerine geçmesi mümkündür.

Oral tedaviden BUDOLER tedavisine geçilmesi sırasında, rinit, egzema ve kas ile eklem ağrısı gibi alerjik ya da artritik semptomların görülmesine neden olabilen genellikle daha düşük sistemik steroid etkiler görülür. Bu tür durumlar için spesifik tedavi başlatılmalıdır. Oral steroidlerin kesilmesi esnasında hastalar, solunum fonksiyonu korunmuş veya iyileşmiş olsa bile non-spesifik olarak kendilerini kötü hissedebilirler. Hastalar, klinik belirtiler aksini göstermediği sürece oral steroid kesilirken BUDOLER tedavisine devam etmeye teşvik edilmelidir. Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi belirtilerin görüldüğü nadir durumlarda, genel bir glukokortikosteroid etki yetersizliğinden kuşulanılmalıdır. Bu vakalarda bazen, oral glukokortikosteroid dozunun geçici olarak yükseltilmesi gerekli olabilir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi dozlamadan hemen sonra artan hırıltılı nefes ile paradoksal bronkospazm görülebilir. Bu görülürse, inhale budesonid tedavisi derhal kesilmeli, hasta yeniden değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Daha önce oral steroidlere bağımlı olan hastalar, uzun süreli sistemik steroid tedavinin bir sonucu olarak, bozulmuş adrenal fonksiyon etkileri yaşayabilirler. İyileşme, oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra kayda değer miktarda zaman alabilir, bu nedenle oral steroide bağımlı olan ve budesonide geçirilen hastalar, önemli bir süre boyunca adrenal fonksiyon bozukluğu riski taşımaya devam edebilir. Böyle durumlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

Akut astım kötüleşmelerinde, BUDOLER dozunda artış yapılması veya kısa süreli oral kortikosteroid ve/veya enfeksiyon varsa antibiyotik ile ek tedavi gerekebilir. Hastaya, akut astım semptomlarını hafifletmek için kurtarıcı ilaç olarak kısa etkili inhale bronkodilatatör kullanması önerilmelidir.



BUDOLER, kısa etkili inhale bronkodilatör gerektiren astımın akut ataklarının hızlı iyileştirilmesine yönelik değildir.

Hastalar kısa etkili bronkodilatör tedavisini etkisiz bulurlarsa ya da normalden daha fazla inhalasyona ihtiyaç duyarlarsa, bir sağlık kurumuna başvurmalıdırlar. Bu tür durumlarda, örneğin daha yüksek dozlarda inhale budesonid veya uzun etkili beta agonist eklenmesi ya da bir süre oral glukokortikosteroid olmak üzere, düzenli tedavilerinde bir artış ihtiyacı olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Acil yüksek doz kortikosteroid tedavisi ya da inhale kortikosteroidlerin önerilen en yüksek dozuyla uzun süreli tedavi gereken hastalar adrenal fonksiyonu yetmezliği riski altında olabilirler. Bu hastalar ciddi stres altında kaldıklarında böbrek üstü bezi yetmezliği bulgu ve semptomlarını gösterebilirler. Stres veya elektif cerrahi dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid desteği verilmesi gerekebilir. Bu hastalar, ihtiyaçlarının belirtildiği steroid uyarı kartını yanlarında taşımaları konusunda bilgilendirilmelidir. Sistemik steroid takviyesi ya da BUDOLER ile tedavi birden kesilmemelidir.

Tüm inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidlerde, özellikle de uzun süreler için reçetelenen yüksek dozlarda, sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlerdekine oranla çok daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkilere Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal baskılanma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik-mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ile glokom ve çok nadiren bir dizi fizyolojik ya da psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon ya da agresyonun (bilhassa çocuklarda) katıldığı davranışsal etkiler dahildir. Dolayısıyla, inhale kortikosteroid dozunun etkin astım kontrolünün sağlandığı en düşük doza ayarlanması önemlidir.

Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma düşük eliminasyon hızına ve daha yüksek maruziyete sebep olarak kortikosteroidlerin eliminasyonunu etkiler. Olası sistemik yan etkilerin farkında olunmalıdır.

Bununla birlikte, intravenöz yoldan uygulanan budesonidin plazma klerensi, sirozlu hastalarda ve sağlıklı kişilerde benzerdir. Karaciğer fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, ilk geçiş metabolizmasındaki azalma nedeniyle, oral yoldan alınan budesonidin sistemik yararlanımı artar. İnhalasyon yoluyla alınan budesonid için herhangi bir veri bulunmadığından, bu



BUDOLER ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir; ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavi, örn. Itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobisistat içeren ürünlerin sistemik kortikosteroid yan etkileri riskini arttırması beklenmektedir. Bu nedenle, yarar artan riskten daha fazla olmadıkça kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda, hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. Bu, itrakonazol veya ketokonazol veya diğer güçlü CYP3A inhibitörleri ile kısa süreli (1-2 haftalık) tedavi için sınırlı klinik önem taşımaktadır, ancak uzun süreli tedavi sırasında dikkate alınmalıdır. Budesonid dozundaki azalma da göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İnhale kortikosteroidlerle tedavi esnasında oral kandidiyazis görülebilir. Bu enfeksiyon, uygun antifungal tedavi ile tedavi edilmeyi gerektirebilir ve bazı hastalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdır.

KOAH hastalarındaki pnömoni risk faktörleri arasında; sigara içimi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Eğer hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlarla karşılaşursa, katarakt, glokom veya merkezi seröz korioretinopati (CSCR) gibi sistemik ve topikal kortikosteroidle



kullanılması sonrasında bildirilen nadir görülen hastalıkları içerebilecek muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir oftalmolojiste sevk edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Büyüme üzerine etki

İnhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi önerilir. Büyüme yavaşlarsa, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid dozunun mümkünse etkili astım kontrolünün korunduğu en düşük doza düşürülecek şekilde azaltılması amacıyla tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Büyümenin baskılanmasındaki olası risk ile kortikosteroid tedavisinin sağladığı fayda dikkatlice kıyaslanmalıdır. Ek olarak hastanın, pediyatrik solunum hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Budesonid metabolizması başlıca CYP3A4 tarafından gerçekleştirilmektedir. CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavi, örn. İtrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobisistat içeren ürünlerin sistemik yan etki riskini arttırması beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

BUDOLER'in potent CYP3A inhibitörleri ile kombinasyonu, sistemik kortikosteroid yan etkilerin artmış riskinden daha fazla fayda sağlamadıkça önlenmelidir; bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. BUDOLER, anti-fungaller (itrakonazol ve ketokonazol gibi) ile birlikte uygulanıyorsa, tedaviler arasındaki periyot mümkün olduğunca uzun olmalıdır. Budesonid dozunun azaltılması düşünülebilir.

Yüksek doz budesonid için bu etkileşim hakkında kısıtlı veri vardır; inhale budesonid (1.000 mcg tek doz) ile günde bir kez 200 mg itrakonazol birlikte kullanılırsa plazma düzeylerinde bariz artış (ortalama dört kat) görülebilir.

Yüksek plazma konsantrasyonları ve kortikosteroidlerin artan etkileri östrojenler ve kontraseptif steroidlerle tedavi edilen kadınlarda gözlenmiştir, ama budesonid ve eş zamanlı düşük doz oral kontraseptif kombinasyonları ile herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Adrenal fonksiyon baskılanabileceğinden, hipofiz bezi yetmezliği teşhisi için ACTH stimülasyon testi hatalı sonuçlar verebilir (düşük değerler).



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Budesonid ile tedavi süresince etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekmemektedir. Yüksek plazma konsantrasyonları ve kortikostereoidlerin artan etkileri östrojenler ve kontraseptif steroidlerle tedavi edilen kadınlarda gözlenmiştir, ancak budesonid ve eş zamanlı düşük doz oral kontraseptif kombinasyonları ile herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Gebelik dönemi

İnhale budesonid ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları, gebelik/ve-veya/embriyonal/fötal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya postnatal gelişme üzerindeki etkileri açısından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kapsamlı prospektif epidemiyolojik çalışmalar ve dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyim, gebelik döneminde inhale budesonidin fetüs/yeni doğan sağlığı üzerinde bir advers etkisini işaret etmemektedir.

Hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin, malformasyonları indüklediği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bunun, önerilen dozlar düşünüldüğünde insanlar için geçerli olma ihtimali düşüktür ancak inhale budesonid tedavisi düzenli olarak incelenmeli ve en düşük etkili dozda tutulmalıdır.

Diğer ilaçlarda olduğu gibi, budesonidin de gebelik döneminde kullanılması annedeki yararları ile fetus üzerindeki risklerin karşılaştırılmasını gerektirir. İnhale glukokortikosteroidler, benzer pulmoner cevaplara ulaşmak için gerekli oral glukokortikosteroidlere oranla daha düşük sistemik etkileri nedeniyle göz önüne alınmalıdır.



Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak BUDOLER'in terapötik dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde etkisi olması beklenmez. BUDOLER laktasyon döneminde kullanılabilir.

Astımlı emziren kadınlarda inhale budesonid (günde iki kez 200 veya 400 mikrogram) ile idame tedavisi emzirilen infantlarda ihmal edilebilir düzeyde sistemik budesonid maruziyetine yol açar.

Farmakokinetik bir çalışmada hesaplanan günlük infant dozu, her iki doz seviyesinde günlük maternal dozun %0,3'üydü ve infantlardaki ortalama plazma konsantrasyonu, infantta oral biyoyaralanımının tam olduğu varsayımı ile maternal plazmada gözlenen konsantrasyonların 1/600'ü olduğu hesaplanmıştır. İnfant plazma örneklerindeki budesonid konsantrasyonlarının tümü, tayin limitinin altında idi.

İnhale budesonid verilerine ve budesonidin nazal, inhale, oral ve rektal uygulamalardan sonraki terapötik dozaj aralıklarında doğrusal farmakokinetik özellikler göstermesine istinaden, budesonidin terapötik dozlarında, emzirilen çocuğa maruziyetin düşük olduğu öngörülür.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BUDOLER, araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Orofarenkste candida enfeksiyonu, Pnömoni (KOAHLı hastalarda)



Başışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kontakt dermatit, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon dahil ani ve geç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Adrenal baskılanma ve büyüme geriliğı dahil sistemik kortikosteroidlerin bulgu ve belirtileri*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon

Seyrek: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, sinirlilik, davranış değışiklikleri (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Tremor**

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt, bulanık görme (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Glokom

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, ses boğuklaşması, boğazda iritasyon

Seyrek: Bronkospazm, disfoni, ses boğuklaşması***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Morarma

Kas ve iskelet sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmı

* Aşağıdaki pediyatrik popülasyona atfen.

** Klinik çalışmalarda bildirilen sıklığa dayalı

*** Çocuklarda seyrek görülür

Bazen, inhale glukokortikosteroidlerde doz, maruz kalma süresi, eş zamanlı ve önceki kortikosteroid maruziyeti ve bireysel hassasiyete bağılı olarak sistemik glukokortikosteroid



etkilerin belirtileri veya semptomları ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Orofarenkstekki kandida enfeksiyonu riskindeki artış ilacın birikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastaya her doz uygulamasından sonra ağzını su ile yıkamasının tavsiye edilmesi riski minimum düzeye indirilecektir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksal bronkospazm çok seyrek olguda görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Plasebo kontrollü çalışmalarda katarakt, plasebo grubunda da yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir.

Klinik çalışma inhalasyon yoluyla budesonide alan 13.119 hasta ve 7.278 plasebo hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Anksiyete sıklığı inhale budesonide hastalarında 0,52% ve placebo hastalarında 0,63%, depresyon sıklığı ise inhale budesonide hastalarında 0,67% ve plasebo’da 1,15%’dir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyondaki büyüme geriliği riski nedeni ile büyüme bölüm 4.4’de belirtildiği üzere izlenmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Aşırı dozlarda olsa dahi akut BUDOLER doz aşımının, klinik bir soruna yol açması beklenmez. Kısa bir sürede yüksek miktarlarda ilacın inhale edilmesini takiben tek zararlı etki hipotalamus-hipofiz- adrenal (HPA) fonksiyonunun baskılanmasıdır.



Tedavisi

Özel bir acil müdahale yapılması gerekmez. BUDOLER tedavisine, astım kontrolü için önerilen dozda devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif akciğer hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar, inhalantlar, glukokortikosteroidler

ATC Kodu: R03BA02

Budesonid, yüksek lokal anti-inflamatuvar etkisi olan ve oral kortikosteroidlerle görülenlerden daha düşük sıklıkta ve şiddette advers etkileri olan bir glukokortikosteroiddir.

Topikal antienflamatuvar etki

Glukokortikosteroidlerin astım ve KOAH tedavisindeki etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Enflamatuvar mediyatörlerin salıverilmesi ve sitokinlerce yönlendirilen immün yanıtların inhibisyonları gibi antiinflamatuvar etkiler, muhtemelen önemlidir.

Astımlı hastalarda, benzer sistemik biyoyararlanım elde etmek üzere hesaplanmış dozlarda inhalasyon ve oral yoldan kullanılan budesonidin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, plaseboya göre inhalasyon yoluyla kullanılan budesonidin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde etkili olduğu, oral yoldan kullanılan budesonid ve plasebo arasında ise anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla, geleneksel inhale budesonid dozlarının terapötik etkisi, büyük oranda solunum sistemi üzerindeki doğrudan etkisiyle açıklanabilir. Alışılmış dozlarda inhalasyon yoluyla kullanılan budesonidin terapötik etkisi, büyük oranda solunum yolları üzerindeki doğrudan etkisi ile açıklanabilir.

Dört haftalık bir provokatif budesonid ile ön tedavi çalışmasında hem erken hem de geç astmatik reaksiyonlarda bronşial konstrüksiyonun azaldığı gösterilmiştir.

Etkinin başlaması

Oral olarak uygulanan, kuru toz inhaleler ile dağıtılan tek bir doz budesonidten sonra bir kaç saat içinde akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlanır. Kuru toz inhaleler ile dağıtılan, oral olarak inhale edilen budesonidin terapötik kullanımından sonra maksimum yararın elde edilmesi 4 haftaya dek olabilirken akciğer fonksiyonunda iyileşmenin tedavi başlangıcından sonra 2 gün içinde görüldüğü gösterilmiştir.



Solunum yolu reaktivitesi

Budesonidin aşırı duyarlılığı olan hastalarda solunum yolunun histamin ve metakoline karşı reaktivitesini azalttığı da gösterilmiştir.

Astımın alevlenmesi

Günde bir veya iki kez uygulanan inhale budesonidin hem çocuk hem de erişkinlerde astımın alevlenmesini etkili olarak önlediği gösterilmiştir.

Egzersizle ortaya çıkan astım

İnhalasyon yoluyla uygulanan budesonid tedavisi, egzersizle ortaya çıkan astımın önlenmesinde etkin bir şekilde kullanılmıştır.

Büyüme

Kısa dönemli çalışmalarda, büyümede küçük ve genel olarak geçici bir azalma gözlenmiştir ve bu genellikle tedavinin ilk yılında görülür. Uzun dönemli gözlem çalışmaları, inhale kortikosteroidlerle tedavi edilen çocukların ve adölesanların ortalama olarak erişkin hedef boylarına ulaştıklarına işaret etmektedir. Ancak bir çalışmada en düşük etkili doza titrasyon yapılmadan 6 yıla kadar yüksek doz inhale budesonid (günlük 400 mikrogram) ile tedavi edilen çocukların, aynı süre boyunca plasebo tedavisi alan çocuklardan erişkinlikte ortalama 1, 2 cm daha kısa oldukları bulunmuştur. En düşük etkili doza titrasyon ve çocuklarda büyümenin izlemi için bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

3-6 yıl boyunca günlük ortalama 504 ug doz ile tedavi edilen 157 çocukta (5-16 yaş) yarıklı lamba muayeneleri yapılmıştır. Bulgular 111 tane yaşa göre eşleştirilmiş astımlı çocukla kıyaslanmıştır. İnhal budesonid, posterior subkapsüler katarakt görülmesinde artış ile ilişkilendirilmemiştir.

Plazma kortizol düzeyi üzerine etkisi

Sağlıklı gönüllülerde budesonid ile yürütülen çalışmalarda plazma ve idrar kortizolü üzerine doz ile orantılı bir etki göstermiştir. Önerilen dozlarda, budesonid ACTH testi ile gösterildiği üzere, adrenal fonksiyonu üzerine 10 mg prednizolondan belirgin olarak daha az etkiye yol açar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler



Emilim:

BUDOLER'in oral inhalasyonunu takiben budesonidin pik plazma konsantrasyonları (800 mcg dozdan sonra 4,0 nmol/L) 30 dakika içinde görülür. Maksimum plazma konsantrasyonu ve plazma konsantrasyonu zaman profili altı alanı dozla lineer olarak artar, ama tekrarlayan dozlarda (3 hafta tedavi) tek bir dozdan sonrakinden çok az (%20-30) daha yüksektir. Sağlıklı kişilerde, ağızlıkta kalan %22'si, kalanı (ölçülen dozun yaklaşık %45'i) yutulurken akciğer birikmesi ölçülen dozun (aritmetik ortalama $\pm$ SD) % 34 ± 10 'u olarak hesaplanmıştır.

Budesonidin 1 miligramının inhalasyonunu takriben maksimum plazma konsantrasyonu, takriben 20 dakika sonra yaklaşık 3,5 nmol/L'dir. 12/14

Dağılım:

Budesonidin dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine ortalama % 85-90 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Budesonid, karaciğerde yüksek oranda (~%90) ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. En önemli metabolitleri 6 β -hidroksibudesonid ve 16 α -hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi, budesonidin aktivitesinin %1'inden azdır. Budesonid metabolizması temel olarak sitokrom P450'nin alt sınıfı olan CYP3A aracılığıyla olur.

Eliminasyon:

Budesonidin metabolitleri, aynen ya da konjuge edilerek, temel olarak böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişime uğramamış halde budesonid bulunmaz. Budesonidin sistemik klerensi yüksektir (dakikada yaklaşık 1,2 L) ve sağlıklı yetişkinlerde intravenöz yoldan uygulandığında plazma yarılanma süresi ortalama 2-3 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Klinikte kullanılan doz sınırları içinde, budesonidin kinetiği doz ile doğru orantılıdır.

Bir çalışmada günde iki kez alınan 100 mg ketokonazol, eşzamanlı olarak uygulanan oral budesonidin (10 mg'lık tek doz) plazma seviyelerini ortalama 7,8 kat arttırmıştır. Bu etkileşim bilgisi inhale budesonid için yoktur ama plazma düzeylerinde dikkate değer artışlar beklenebilir.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonlarının azalması, kortikosteroidlerin atılımını etkileyebilir. Bununla birlikte, intravenöz yoldan uygulanan budesonidin plazma klerensi, sirozlu hastalarda ve sağlıklı kişilerde benzerdir. Karaciğer fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, ilk geçiş metabolizmasındaki azalma nedeniyle, oral yoldan alınan budesonidin sistemik yararlanımı artar. İnhalasyon yoluyla alınan budesonid için herhangi bir veri bulunmadığından, bunun BUDOLER ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir; ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

Pediyatrik güvenlik verileri:

Budesonidin 4-6 yaş astımlı çocuklardaki sistemik klirensi 0,5 L/dak.dır. Klirens kg vücut ağırlığı başına yetişkinlerde olduğundan %50 fazladır. İnhalasyon sonrasında budesonidin terminal yarılanma ömrü astımlı çocuklarda yaklaşık 2,3 saattir. Bu, sağlıklı yetişkinlerle neredeyse aynıdır. budesonid (800 mcg tek doz) ile tedavi edilen astımlı çocuklarda plazma konsantrasyonları inhalasyondan sonra 13,8 dakikada Cmaks'a (4,85 nmol/L) erişir ve sonra hızla azalır ve EAA 10,3 nmol.sa/L'dir. EAA değeri genellikle yetişkinlerle aynı dozda gözlenen ile benzerdir ancak Cmaks değeri, çocuklarda daha yüksek olma eğilimindedir. Çocuklardaki akciğer birikimi (nominal dozun %31'i) sağlıklı erişkinlerde ölçülen ile benzerdir (nominal dozun %34'ü).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Budesonidin akut toksisitesi düşüktür ve incelenen referans glukokortikosteroidlerle (beklometazon dipropiyonat, fluoksinolon asetonid) aynı büyüklükte ve tiptedir.

Subakut ve kronik toksisite çalışmalarının sonuçları, vücut ağırlığındaki artışın azalması ve lenfoid dokular ile adrenal korteks atrofi gibi budesonidin sistemik etkilerinin, diğer glukokortikosteroidlerin uygulanmasında gözlenenlerden daha hafif ya da benzer düzeyde olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir karsinojenik etki araştırmasında erkek sıçanlarda gözlenen beyin glioma insidans artışı, tekrarlanan çalışmada doğrulanamamıştır. Tekrarlanan bu çalışmada, glioma insidansı, aktif tedavi (budesonid, prednizolon, triamsinolon asetonid) gruplarında ve kontrol gruplarında



aynı bulunmuştur.

İlk karsinogenite çalışmasında erkek sıçanlarda gözlenen karaciğer değişiklikleri (primer hepatoselüler tümörler), yinelenen iki çalışmanın birinde de, budesonid yanında referans glukokortikosteroidlerin uygulandığı gruplarda da görülmüştür. Bu etkilerin bir reseptör etkisine bağlı olması ve bir sınıf etkisini göstermesi kuvvetle muhtemeldir.

Mevcut klinik deneyimlere göre, budesonid ya da diğer glukokortikosteroidlerin insanlarda beyin gliomalarını ya da primer hepatoselüler tümörleri uyardığına dair hiçbir işaret yoktur.

Üreme ile ilgili hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda, budesonid gibi kortikosteroidlerin malformasyonları (yarık damak, iskelet malformasyonları) indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, önerilen dozlarda hayvanlara ait bu deneysel bulgular insanlar için anlamlı görünmemektedir.

Hayvan çalışmaları ile ayrıca, teratojenik doz aralığının altındaki maruziyetlerde aşırı prenatal glukokortikosteroidlerin rahim içi büyüme geriliği, erişkinlerde kardiyovasküler hastalık ve glukokortikosteroid reseptör yoğunluğunda, nörotransmitter döngüsünde ve davranışında kalıcı değişiklik riskini artırdığı saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Oleik asit

Etanol, susuz

Hidrofloroalkan (HFA) 134a

6.2. Geçimsizlikler

BUDOLER'in bilinen geçimsizlikleri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve valf aşağı doğru gelecek şekilde saklanmalıdır.

Diğer inhale ilaçların çoğunda olduğu gibi aerosol tüpü fazla soğuk olduğunda ilacın terapötik etkisi azalabilir.



Direkt gün ışığından ve donmaktan korunmalıdır.

Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliğı ve içeriğı

Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte 1 adet bir toz kapağı donanımlı plastic püskürtücü(aktivatör) içine yerleştirilmiş 200 doz içeren dozaj valfi aerosol tüpü içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğeri özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliğı” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliğı” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San ve Tic. A.ř.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/602

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ

