

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Frenolyn 200 µg pulbere de inhalat

Frenolyn 400 µg pulbere de inhalat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Frenolyn 200 µg

O doză cu pulbere de inhalat conține budesonidă micronizată 200 µg.

Frenolyn 400 µg

O doză cu pulbere de inhalat conține budesonidă micronizată 400 µg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Dispozitiv din plastic, constând dintr-o carcasă exterioară și un corp intern, cu piesă bucală, ce conține o pulbere fină albă sau aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) la pacienții cu FEV<50%, cu exacerbări repetate.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

Frenolyn este destinat doar pentru inhalare pe cale orală.

Tratamentul trebuie individualizat la trecerea pacienților de la utilizarea altor dispozitive, indiferent dacă se vor administra o doză pe zi sau două doze pe zi.

Se va acorda o atenție deosebită modului de administrare.

Trebuie utilizată doza minimă eficace necesară pentru controlul astmului bronșic/BPOC.

Este necesar ca pacienții să fie instruiți ca după fiecare administrare să își curețe dinții și/sau gura cu apă, pentru a reduce posibilitatea apariției unei infecții cu *Candida* sau a disfoniei.

Toți pacienții, dar mai ales cei tratați cu o singură doză pe zi, trebuie să fie instruiți ca în eventualitatea în care astmul se agravează, de exemplu dacă persistă simptomele respiratorii sau folosesc o doză mai mare de bronhodilatator, să contacteze medicul curant cât mai repede posibil pentru ajustarea dozelor. Pentru a îmbunătăți efectul terapeutic, la pacienții la care este necesar acest lucru, se recomandă o creștere a dozei de

budesonidă inhalată, datorită riscului mic de apariție a efectelor sistemice, în comparație cu terapia cu glucocorticoizi orali (vezi mai jos secțiunea „Astm”).

Este importantă administrarea terapiei profilactice periodice, chiar dacă nu există simptome. Acest lucru trebuie explicat tuturor pacienților.

Dacă este necesar, pacienții trebuie să aibă la dispoziție un bronhodilatator inhalat cu acțiune rapidă pentru reducerea simptomelor acute de astm bronșic/BPOC.

#### La pacienții cu BPOC

Tratamentul pe termen lung, cu glucocorticoizi orali nu este recomandat.

Se recomandă tratament periodic cu glucocorticosteroizi inhalatori la pacienții simptomatici cu BPOC cu VEMS < 50%, care au exacerbări repetate (ex. 3 exacerbări în ultimii 3 ani). (Nivel de evidență A)

Prescrierea acestui tratament la pacientul cu BPOC este apanajul medicului specialist.

#### Astm

Frenolyn 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 budesonida. Timp de 10 zile se administrează o doză mare de budesonida 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 budesonida.

Pentru mai multe informații despre modalitatea de întrerupere a tratamentului cu corticosteroizi, vezi pct. 4.4.

#### Doze

##### Administrarea în două prize zilnic

##### *Adulți:*

Doza trebuie să fie administrată în două prize, dimineața și seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Pentru inițierea tratamentului, pe parcursul episoadelor acute de astm bronșic/BPOC și în timp ce se reduce sau întrerupe doza de glucocorticoizi orali, doza pentru adulți trebuie să fie de 200 - 1600 μg budesonidă zilnic, divizată în două prize.

În cazul adulților cu simptome mai puțin severe și în cazul copiilor cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 200 – 800 μg budesonidă zilnic, divizată în două prize.

În cazul episoadelor severe de astm bronșic/BPOC, doza zilnică trebuie crescută la maxim 1600 μg budesonidă, administrată în două prize.

##### *Populație pediatrică*

- *Copii cu vârsta peste 12 ani*

Se folosește doza recomandată la adulți.

- *Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani*

Doza recomandată este de 200-800 μg budesonidă zilnic divizată în mai multe prize. Doza zilnică poate fi crescută până la 800 μg budesonidă în timpul episoadelor severe de astm bronșic/BPOC.

##### *Vârșnici*

Se folosește doza recomandată la adulți. Nu este necesară reducerea dozei.

##### *Insuficiență hepatică*

Deși budesonida este intens metabolizată la primul pasaj hepatic, nu este necesară ajustarea dozelor.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară reducerea dozelor.

##### Administrarea în doză unică zilnic

##### *Considerații generale*

Doza recomandată trebuie administrată într-o singură priză, iar recomandările privind modul de administrare trebuie respectate strict. Ulterior doza trebuie scăzută treptat până la doza minimă eficientă necesară menținerii controlului astmului bronșic/BPOC.

Administrarea dozei unice zilnice trebuie făcută seara, la aceeași oră, iar importanța acestui fapt trebuie explicată clar pacientului.

Nu există date necesare pentru recomandări privind trecerea tratamentului de la glucocorticoizi inhalatori la budesonida în doză unică.

*Adulții* La pacienții cu astm bronșic/BPOC ușor - moderat care nu au mai fost tratați anterior cu glucocorticoizi, dozele recomandate sunt cuprinse între 200-400 µg budesonidă pe zi.

La pacienții cu astm bronșic/BPOC ușor - moderat controlat cu tratament cu glucocorticoizi inhalatori, cum sunt budesonidă sau beclometazonă dipropionat, administrată în două prize zilnice, doza recomandată poate fi crescută până la 800 µg budesonidă pe zi.

#### *Populație pediatrică*

- *Copii cu vârsta peste 12 ani*

*Se folosește doza recomandată la adulți.*

- *Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani*

Pacienții cu astm bronșic/BPOC ușor - moderat care nu au mai fost tratați anterior cu glucocorticoizi inhalatori sau cei ale căror afecțiuni sunt controlate cu glucocorticoizi inhalatori, cum sunt budesonidă sau beclometazonă dipropionat administrată în două prize pe zi, dozele recomandate sunt cuprinse între 200-400 µg budesonidă pe zi.

#### *Vârșnici*

Se folosește doza recomandată la adulți. Nu este necesară reducerea dozei.

#### *Insuficiență hepatică*

Deși budesonida este intens metabolizată la primul pasaj hepatic, nu este necesară ajustarea dozelor.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară reducerea dozelor.

### **4.3 Contraindicații**

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

Tuberculoză pulmonară activă.

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

Se impun precauții speciale în cazul tratamentului pacienților cu tuberculoză pulmonară latentă sau care prezintă infecții virale sau fungice.

#### Pacienții non-cortico dependenți

Instalarea efectului terapeutic se realizează în cel mult zece zile. Pacienților cu hipersecreție bronșică li se poate administra un tratament inițial suplimentar (timp de 14 zile) cu glucocorticoizi pe cale orală.

#### Pacienții cortico-dependenți

Transferul de la medicația glucocorticoidă pe cale orală la budesonidă inhalator trebuie realizat în timpul unei perioade relativ stabile a bolii. Inițial se administrează o doză mare de budesonidă concomitent cu tratamentul glucocorticoid pe cale orală timp de aproximativ zece zile.

După aceasta perioadă, doza de glucocorticoid oral se va reduce treptat, de obicei cu 2,5 mg prednisolon sau echivalentul acestuia, pe săptămână, până la cea mai mică doză care permite un bun control al astmului bronșic/BPOC. De obicei este posibilă substituția completă a tratamentului oral cu budesonidă inhalator.

Transferul de pe medicația glucocorticoidă orală pe budesonidă inhalator este însoțit, în general, de scăderea efectelor sistemice glucocorticoide, ceea ce poate conduce la apariția unei simptomatologii alergice sau

artrite, precum eczemă, rinită sau dureri musculare și articulare. Se va institui, în consecință, un tratament specific. În plus pacienții pot prezenta „stări de rău” nespecifice, chiar dacă funcția respiratorie este menținută sau îmbunătățită. Pacienții trebuie încurajați să continue tratamentul cu budesonidă inhalator pe măsura reducerii glucocorticoidului oral, cu excepția cazului când există indicații clinice care susțin contrariul.

În caz de crize de astm bronșic/BPOC exacerbate, poate fi necesară creșterea dozei de budesonidă inhalator sau tratament suplimentar tranzitor cu glucocorticoizi orali. Dacă acestea sunt însoțite de o infecție, se va institui un tratament antibiotic adecvat. În cazul apariției simptomelor de astm bronșic acut se va utiliza un bronhodilatator cu acțiune rapidă, ca medicație de urgență, iar pacientul va fi avertizat asupra acestui lucru în prealabil.

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 dependenți de medicația glucocorticoidă orală, consecință a unui tratament sistemic prelungit, pot prezenta o insuficiență corticosuprarenaliană, iar recuperarea poate fi mai lungă după întreruperea terapiei glucocorticoide orale. Acești pacienți vor prezenta o perioadă mai îndelungată un risc crescut de insuficiență corticosuprarenaliană, de aceea, vor fi supuși unei monitorizări periodice și regulate a funcției axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian.

Supresia corticosuprarenaliană semnificativă clinic poate apare în urma tratamentului prelungit cu glucocorticoizi inhalatorii, mai ales dacă se utilizează doze mai mari decât cele recomandate. Medicul curant trebuie să știe faptul că simptomatologia supresiei corticosuprarenaliene și crizele ce pot apare sunt nespecifice și includ: anorexie, dureri abdominale, pierdere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, afectarea cunoștinței, hipoglicemie, sincopă. Declanșarea unei crize acute poate fi determinată de o infecție, un traumatism, o intervenție chirurgicală sau reducerea rapidă a dozei. Medicul trebuie aibă în vedere importanța revizuirii periodice a tratamentului și instituirea unei doze minime eficiente care să mențină un control eficient al astmului bronșic. În cazurile copiilor cu astm bronșic a căror simptomatologie nu este controlată cu dozele maxime indicate, în ciuda asocierii altor tratamente, medicul va trebui să îndrume pacientul către un medic specialist pediatru și nu să mărească doza de glucocorticoid, aceasta crescând riscul apariției supresiei corticosuprarenaliene.

Pentru pacienții care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale sau unui stres de orice natură, ar trebui administrată suplimentar, profilactic, o doză de glucocorticoid sistemic. Acestor pacienți ar trebui să li se ofere carduri cu privire la medicația pe care o iau. Aceste carduri de avertizare trebuie să le poarte la ei și să le arate ori de câte ori este necesar.

Terapia suplimentară cu glucocorticoizi administrați sistemic sau cu budesonidă inhalator nu trebuie întreruptă brusc.

În cazul tratamentului cu un glucocorticoid inhalator pot apărea efectele sistemice, în special în cazul administrării de doze mari și pe perioade lungi de timp. Potențialele efecte sistemice includ sindrom Cushing, aspect cushingoid, supresia corticosuprarenaliană, întârzierea al creșterii la copii și adolescenți, reducerea densității minerale osoase, cataractă, glaucom și mult mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresiune (în special la copii).

Intensitatea anumitor reacții adverse este mult redusă în comparație cu glucocorticoizii cu administrare orală. Trebuie avută în vedere importanța folosirii dozelor minime eficiente de glucocorticoizi inhalatori capabile să mențină controlul simptomatologiei astmului bronșic/BPOC.

#### Influența asupra creșterii

Este recomandată monitorizarea regulată a înălțimii la copiii tratați timp îndelungat cu glucocorticoizi inhalatori. În cazul întârzierii creșterii, terapia ar trebui revizuită cu scopul de a reduce dozele de glucocorticoizi inhalatori, dacă este posibil, la dozele minime eficiente capabile să mențină sub control astmul bronșic. Trebuie, de asemenea, luată în considerare prezentarea la un medic specialist în pneumologie pediatrică.

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 budesonide 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. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul detimp 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.

#### Atenționare pentru sportivi

Sportivii trebuie atenționați de faptul că medicamentul conține o substanță activă care determină pozitivarea testelor antidoping.

Frenolyn conține lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare cum ar fi intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție glicoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **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 plasmatice (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 plasmatice 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 supresată, un test de stimulare cu ACTH pentru diagnosticarea insuficienței hipofizare poate avea rezultate false (valori scăzute).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

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.

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. Similar altor medicamente, administrarea budesonidei în sarcină impune ca beneficiile pentru mamă să fie comparate cu riscurile pentru făt.

În cazul în care terapia cu glucocorticoizi nu poate fi evitată în timpul sarcinii, este de preferat utilizarea glucocorticoizilor inhalatorii, deoarece ei au reacții adverse sistemice mai mici decât dozele orale antiastmatice echivalente.

##### *Alăptarea*

Budesonida este excretată în laptele matern. Cu toate acestea, la doze terapeutice nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați la sân. Budesonida 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 negliabilă 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 plasmatice ale mamei, presupunând o biodisponibilitate orală totală la sugar. Concentrațiile de budesonidă în eșantioanele plasmatice 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.

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

Budesonida 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:

- 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 ( $< 1/10000$ ),
- cu frecvență necunoscută.

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
	Cu frecvență	Glaucom

	necunoscută	
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate Depresie
	Rare	Hiperactivitate psihomotorie Tulburări de somn Agresivitate Tulburări de comportament (predominant la copii)
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tremor
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	Crampe musculare

\*se referă la populația pediatrică, mai jos

\*\*rare la copii

#### *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.

In placebo-controlled studies, cataract was also uncommonly reported in the placebo group.

Ocazional, semne sau simptome ale reacțiilor adverse la glucocorticosteroizii sistemici pot să apară și la glucocorticosteroizi inhalatori, probabil, în funcție de doză, timpul de expunere, expunerii anterioare sau concomitente la corticosteroizi, și sensibilitatea individuală.

Studiile clinice cu 13119 pacienți tratați cu budesonidă inhalatorie și 7278 de pacienți tratați cu placebo au fost reunite. Frecvența de anxietate a fost de 0,52% pe budesonidă inhalatorie și 0,63% la placebo; cea de depresie a fost de 0,67% pe budesonidă inhalatorie și 1,15% cu placebo.

#### 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 prin intermediul sistemului național de

raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

### *Simptome*

Inhalarea de cantități mari de budesonidă într-o perioadă scurtă de timp duce la supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

### *Tratament*

În caz de supradozaj acut nu sunt necesare un tratament specific sau măsuri de urgență. Trebuie continuat tratamentul cu budesonidă inhalator în dozele necesare controlului astmului bronșic/BPOC.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, inhalante, glucocorticoizi, codul ATC: R03BA02.

Budesonida este un glucocorticoid cu activitate puternică, cu acțiune mineralocorticoidă slabă și cu o puternică acțiune antiinflamatorie locală; este asociată cu o incidență și severitate a reacțiilor adverse sistemice mai reduse decât în cazul administrării de glucocorticoizi orali.

#### Efect anti-inflamator topic

Mecanismul exact al acțiunii glucocorticoizilor în tratamentul astmului bronșic/BPOC 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). 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  $\mu\text{g}$  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 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, budesonida provoacă efecte semnificativ mai reduse asupra funcției corticosuprarenaliene decât o doză de 10 mg prednison, așa cum o arată testele la ACTH.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea inhalatorie pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime de budesonidă (4,0 nmol/l după o doză de 800  $\mu\text{g}$ ) 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%  $\pm$  10% din doza măsurată, (media aritmetică  $\pm$  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 plasmatice 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-betahidroxibudesonidă și 16-alfa-hidroxiprednisolon, 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 plasmatice.

### 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 budesonidă (doză unică de 800 µg), concentrația plasmatică a ajuns la C<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> 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.

### **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 acetamidă). 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 acetamidă) 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**

Lactoză monohidrat microfină

Lactoză monohidrat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela.

Păstrați ambalajul bine închis.

Pentru a-l feri de umiditate, reintroduceți inhalatorul în carcasă și înșurubați strâns după fiecare utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Frenolyn 200 µg

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând un inhalator tip Miat-Haler a câte 100 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând 3 inhalatoare tip Miat-Haler a câte 100 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând un inhalator tip Miat-Haler a câte 200 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând 3 inhalatoare tip Miat-Haler a câte 200 doze

Frenolyn 400 µg

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând un inhalator tip Miat-Haler a câte 50 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând un inhalator tip Miat-Haler a câte 100 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând un inhalator tip Miat-Haler a câte 200 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând 3 inhalatoare tip Miat-Haler a câte 50 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând 3 inhalatoare tip Miat-Haler a câte 100 doze

Cutie cu o pungă din polistiren/Al/PE conținând 3 inhalatoare tip Miat-Haler a câte 200 doze

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Instrucțiunile privind folosirea medicamentului și curățarea sa sunt disponibile în prospect. Pacienții trebuie atent instruiți asupra folosirii corecte a dispozitivului Miat-Haler în conformitate cu prospectul.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie România SRL

Str.Prof.Dr.I Cantacuzino nr.5, sector 1, București

România

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

5989/2013/01-04

5990/2013/01-06

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2016