

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDOLER 200 mcg inhalasyon için kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Budesonid 200 mikrogram

#### Yardımcı maddeler:

Mikronize laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	1,6 mg
Semi-mikronize laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	18,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu içeren sert kapsüller.

İnhalasyon için beyaz veya beyazımsı toz içeren, kapağı açık pembe renkli ve gövdesi şeffaf kapsüller.

### 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:

Dozaj, kişiye özgü olarak, idame tedavisi için gereken en düşük doza ayarlanmalıdır. Budesonid her gün düzenli olarak alınmalıdır. Bir hasta bir inhalasyon cihazından diğerine geçirilirken, doz kişiye özgü olarak tekrar titre edilmelidir.

Bronşiyal astım tedavisi:

Yetişkinler

Hafif astım hastalığı olan yetişkinlerin tedavisi günde 200 mikrogram olan minimum etkili dozda başlatılabilir. Normal idame dozu günde iki defa 200-400 mikrogramdır (günde 400-800 mikrograma eşdeğer). Şiddetli astım atakları sırasında, hasta oral kortikosteroid tedavisinden budesonid inhalasyon tedavisine geçirilirken veya oral kortikosteroid tedavi dozu azaltıldığında günlük doz (2-4'e bölünerek) 1600 mikrograma kadar yükseltilebilir.

Çocuklar (6 yaş ve üzeri)

6 yaş ve üzeri hafif astım hastası çocuklarda tedaviye günde bir defa 200 mikrogram ile başlanabilir. Normal idame dozu günde iki defa 200 mikrogramdır (günde 400 mikrograma eşdeğer). En yüksek günlük toplam doz 800 mikrogramdır. BUDOLER erişkinlerin denetimi altında kullanılmalıdır. Cihazın kullanımı, çocuğun inhaleri doğru bir şekilde kullanabilmesine bağlıdır.

6 yaşın altındaki hastalarda klinik deneyim olmadığından, BUDOLER bu yaş grubundaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) tedavisi:

Bu hastalık için önerilen doz, günde 2 defa 400 mikrogramdır.

KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

BUDOLER reçete edilmiş oral kortikosteroid kullanan KOAH'lı hastalarda, oral doz azaltılırsa "Pozoloji ve uygulama şekli: Bronşiyal astım tedavisi" başlıklı bölümde belirtilen doz önerileri yapılmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

BUDOLER, sadece oral inhalasyon içindir ve sadece kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir.

Tek bir kapsüldeki en düşük doz 200 mikrogramdır. 200 mikrogramdan daha düşük bir tek doz gerekiyorsa bu ürün kullanılamaz.

İlacın doğru olarak uygulandığını temin etmek için hekim veya başka bir sağlık profesyoneli:

- İlacın, akciğerdeki hedef bölgelere ulaşacağını garanti etmek üzere, kullanma talimatlarına göre cihazın doğru kullanımını hastaya göstermelidir.
- Hastaya, kapsüllerin sadece inhalasyon ile kullanım için olduğunu ve yutulmaması gerektiğini söylemelidir (Bkz. Bölüm 4.4)

Kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her uygulamadan sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Ayrıntılı kullanma kılavuzu, hasta kullanma talimatında yer almaktadır. Semptomlarında (nefes darlığı) iyileşme görülmeyen hastalara ilacı inhale etmek yerine yutup yutmadığı sorulmalıdır.

İlacın uygun kullanımından emin olmak için, inhalelerin kullanılması doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir. Jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini hastaların bilmesi önemlidir. Hastaya jelatinin zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabileceği söylenmelidir. Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma riski asgari düzeye indirilebilir.

Kapsül, kullanmadan hemen önce ambalajından çıkarılmalıdır. Her yeni reçeteye birlikte verilen inhaleler kullanılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma bulunmamaktadır. Oral budesonid ile elde edilmiş olan farmakokinetik veriler ışığında, bu tür hastalarda sistemik maruziyetinin klinik olarak anlamlı düzeylerde değişmesi olası değildir (Bkz. Bölüm 5. Farmakolojik özellikler).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak budesonid ağırlıklı olarak hepatik metabolizma ile atıldığından, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BUDOLER kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Oral budesonid ile elde edilmiş olan farmakokinetik veriler ışığında, hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilacın sistemik maruziyetinin klinik olarak anlamlı düzeyde değişmesi olası değildir (Bkz. Bölüm 5. Farmakolojik özellikler).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Hafif astım hastası çocuklarda tedaviye günde bir defa 200 mikrogram ile başlanabilir. 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda normal idame dozu günde iki defa 200 mikrogramdır (günde 400 mikrograma eşdeğer). Çocuklarda önerilen en yüksek günlük doz 800 mikrogramdır. BUDOLER, erişkinlerin gözetimi altında kullanılmalıdır. Cihazın kullanımı, çocukların inhaleleri doğru bir şekilde kullanabilmesine bağlıdır.

6 yaşın altındaki çocuklarda budesonid inhalasyonu ile ilgili klinik deneyim olmadığından, BUDOLER bu yaş grubundaki hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaş ve üzeri hastalarda budesonid inhalasyonu ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde budesonide ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı hassasiyette (Bkz. Bölüm 6.1),
- Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda kontrendikedir.
- 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tedavinin profilaktik niteliği

Hastalar, inhale budesonid ile tedavinin profilaktik yönü ile ilgili bilgilendirilmelidir ve astımın optimum kontrolü için budesonid, semptomlar olmasa bile her gün düzenli olarak alınmalıdır. Budesonid, akut bronkospazmı ortadan kaldırmaz; status astmatikus veya diğer akut astım ataklarında birincil tedavi olarak uygulanması uygun değildir.

Eşlik eden durumlar

Sessiz seyreden akciğer tüberkülozu ve solunum yollarında fungal veya viral enfeksiyon gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalar astımda idame tedavisi olarak BUDOLER ile tedavi edildiğinde izlenmelidir.

Bronşektazi ve pnömokonyoz gibi eşlik eden akciğer hastalıkları olan hastaları tedavi ederken fungal enfeksiyon olasılığından dolayı dikkatli olunmalıdır.

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

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlenmiştir. 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 olmalıdırlar.

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

#### Astım atakları

Astımın akut atakları sırasında BUDOLER dozunda artışa veya kısa süreli oral kortikosteroidlerle ve/veya eğer bir enfeksiyon varsa antibiyotikle ilave bir tedaviye gereksinim duyulabilir. Budesonide, akut astım ataklarının hızlı bir şekilde iyileştirilmesi için inhale kısa etkili bronkodilatörün gerekli olduğu durumlar için uygun değildir.

#### Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, nadir durumlarda doz uygulanmasını takiben hırıltılı solunumda ani artış ile birlikte paradoksal bronkospazm gelişebilir. Paradoksal bronkospazm gelişmesi durumunda BUDOLER ile inhalasyonu derhal kesilmeli ve gerekirse başka bir tedavi ile değiştirilmelidir.

Hastalara astımları kötüleştiği takdirde (kısa etkili inhale bronkodilatör tedavisinin uygulanma sıklığında artış ya da inatçı solunum semptomları) doktorları ile temasa geçmeleri önerilmelidir. Hasta yeniden değerlendirilmeli ve antiinflamatuvar tedavide artış gereksinimi, inhale ya da oral kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir.

#### Sistemik etkiler

İnhale kortikosteroidler, özellikle uzun süreli olarak yüksek dozlarda reçete edildiğinde, sistemik etkiler ortaya çıkarabilir. Bu etkiler, oral kortikosteroidlerle yapılan tedavide görülenden çok daha az ortaya çıkar. Olası sistemik etkiler arasında adrenal supresyon, hiperadrenokortisizm/Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, çocuklarda ve ergenlerde büyüme hızında azalma, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve daha nadir olmak üzere psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları anksiyete, depresyon ve saldırganlık gibi bir dizi psikolojik ya da davranışsal etkiler (özellikle çocuklarda) yer almaktadır. Bu nedenle, inhale kortikosteroid dozunun

etkin şekilde astım kontrolünün sağlandığı en düşük doza ayarlanması önemlidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Azalmış karaciğer fonksiyonları kortikosteroidlerin eliminasyonunu etkileyerek düşük eliminasyon hızına ve yüksek sistemik maruziyete sebep olur. Olası sistemik yan etkilere dikkat edilmesi gerekir.

Yüksek dozda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi, özellikle önerilen dozdan daha yüksek olması, klinik olarak anlamlı adrenal supresyona neden olabilir. Bu hastalar ağır strese maruz kaldıklarında adrenal yetmezlik bulguları ve belirtileri sergileyebilir. Stres veya elektif cerrahi sırasında ilave sistemik kortikosteroid desteği düşünülmelidir. Sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilen hastaları inhale kortikosteroidlere geçirirken ve bu hastalarda uzun süreli yüksek dozların kullanıldığı durumlarda sistemik steroid dozu azaldığından adrenal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir.

#### Büyüme üzerindeki etki

Uzun süreli olarak inhale kortikosteroid tedavisi gören çocukların boylarının düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir. Büyümede yavaşlama olduğu takdirde, tedavi inhale kortikosteroid dozunun, mümkünse astım kontrolünün etkin şekilde sağlandığı en düşük doza indirilmesi amacıyla, gözden geçirilmelidir. Kortikosteroid tedavisinin faydaları ve büyüme supresyonu ile ilgili olası riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastanın bir pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir. Yetişkinlerde ulaşılan boy üzerindeki etki de dahil olmak üzere, gelişim hızında inhale kortikosteroidlerle ilişkili bu azalmanın uzun vadeli etkileri bilinmemektedir. Oral inhale kortikosteroid tedavisinin kesilmesini takiben büyümeyi “yakalama” potansiyeli yeterince incelenmemiştir.

#### Eş zamanlı kullanılan ilaçlar

BUDOLER ve itrakonazol, ketokonazol, ritonavir ya da diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin azol grubu içeren bazı antimikotikler, HIV proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotikleri) eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Tedaviye steroidler ile başlayan hastalar

Terapötik etki genellikle 10 gün içerisinde elde edilmektedir. Aşırı bronşiyal mukus sekresyonu olan hastalarda, tedavinin başlangıcında, yaklaşık 2 hafta gibi kısa bir süre, kortikosteroid tedaviye eklenebilir.

Steroide bağımlı olan hastalar

Oral steroidlerden budesonide geçilirken, hasta görece olarak stabil bir dönemde olmalıdır. Yaklaşık 10 gün boyunca daha önceden kullanılan oral steroidle birlikte yüksek doz budesonid kombinasyonu verilir. Oral doz daha sonra kademeli olarak azaltılarak (örneğin her ay 2.5 mg prednizolon veya eşdeğeri oranında) mümkün olan en düşük düzeye indirilmelidir. Çoğu durumda, oral steroidin tamamen BUDOLER ile değiştirilmesi mümkündür.

Oral steroid tedavisinden BUDOLER'e geçiş sırasında, bazı hastalarda genel steroid etkisi azalacaktır. Rinit ve egzama gibi önceki alerjik semptomlar tekrar ortaya çıkabilir ve hastalar uyuşukluk, kas veya eklem ağrısı ve bazen mide bulantısı ve kusma yaşayabilir. Bu vakalarda, tıbbi olarak gerekçelendirilmedikçe, hastaları BUDOLER tedavisine devam etmeye ve oral steroidi bırakmaya teşvik etmek için aktif tıbbi destek gerekli olabilir.

Alerjiler, antihistaminikler ve/ veya topikal kortikosteroidler de dahil olmak üzere topikal preparatlar ile tedavi edilmelidir. Oral steroid dozunun geçici olarak artırılması da uygun olabilir. İlave sistemik kortikosteroid veya budesonid tedavisi aniden durdurulmamalıdır.

Travma, cerrahi veya ağır enfeksiyonlar gibi özel kriz durumlarına karşı koyma amacıyla hastanın adrenokortikal rezervinin yeterli düzeyde olduğundan emin olmak için sistemik kortikosteroidlerden budesonide geçilen ilk aylar boyunca özellikle dikkatli olunmalıdır.

İlave önlemler

İnhale kortikosteroid tedavisi sırasında oral kandidiyazis gelişebilir. Bu enfeksiyon uygun antifungal tedavi ile tedavi gerektirir ve bazı hastalarda tedavinin kesilmesi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2). Oral kandidiyazisi önlemek için, hastalara her uygulamadan sonra ağzını su ile çalkalaması önerilmelidir. Böyle bir durum geliştiği takdirde, çoğu vakada enfeksiyon, BUDOLER tedavisi kesilmek zorunda kalınmadan, topikal antifungal tedaviye yanıt verecektir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Disfoni oluşabilir; fakat tedaviye ara verilmesi ya da dozun azaltılması ve/veya sesin dinlendirilmesi ile kolaylıkla geri dönüştürülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Hastada bulanık görme veya diğer görsel bozukluklar gibi semptomlar varsa, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilmiş olan katarakt, glokom veya merkezi seröz

korioretinopati (CSCR) gibi nadir görülen hastalıkları içerebilecek muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir göz doktoruna sevk edilmesi düşünülmelidir.

Hatalı uygulama yolu

Budesonid içeren inhalasyon kapsüllerini, inhalasyon cihazına koymak yerine yanlışlıkla yutan hastalara dair bildirimler alınmıştır. Kapsüllerin yanlışlıkla yutulması durumlarının büyük çoğunluğu herhangi bir yan etki ile ilişkilendirilmemiştir. Sağlık çalışanları, hastaya BUDOLER'in doğru kullanımını anlatmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Eğer BUDOLER reçete edilen bir hastanın, solunumunda düzelme yaşanmıyorsa, sağlık çalışanları, hastaya BUDOLER'i nasıl kullandığını sormalıdır.

Kapsüller laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

CYP3A4 inhibisyonu yapan ajanlar

Kobisistat içeren ürünler de dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı uygulamanın sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Fayda, sistemik kortikosteroid yan etkilerin artmış riskinden daha ağır basmadıkça, kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda, hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

İlk geçiş etkisinden de sorumlu olan budesonidin ana metabolizma yolu CYP3A4 tarafından katalize edilir. CYP3A4 inhibitörleri olarak bilinen ilaçlar (örneğin; itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, sakuinavir, nelfinavir, amiodaron, klaritromisin, telitromisin ve eritromisin) ile eş zamanlı uygulanması budesonide sistemik maruziyeti önemli derecede arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Budesonid ve etkili CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, etkileşen ilaçların uygulamaları arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun tutulmalıdır ve adrenokortikal fonksiyon izlenmelidir. Budesonidin dozunun düşürülmesi de düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Yüksek doz inhale budesonid için bu etkileşimle ilgili sınırlı veri, günde bir kez 200 mg itrakonazol ile 1000 mg tek doz inhale budesonid birlikte uygulandığında plazma seviyelerinde belirgin artışların (ortalama dört kat fazla) oluşabileceğini göstermektedir.

CYP3A4 indüksiyonu yapan ajanlar

Budesonidin güçlü CYP3A4 indükleyicilerle (örn., rifampisin) eş zamanlı olarak kullanılması budesonid metabolizmasını hızlandırabilir ve sistemik maruziyetini düşürebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Östrojenler ve kontraseptif steroidlerle tedavi edilen kadınlarda kortikosteroidlerin artan plazma konsantrasyonları ve bunların artmış etkileri gözlemlenmektedir; ancak düşük doz kombinasyonlu oral kontraseptiflerin budesonidle birlikte alınması ile herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Adrenal fonksiyon baskılanabileceği için, hipofiz yetmezliğini teşhis etmek için bir ACTH stimülasyon testi yanlış sonuçlar (düşük değerler) gösterebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için özel bir öneri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, budesonidin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

0,25 mikrogram/kg inhale budesonid uygulanan sıçanlarda teratojenik etkiler görülmemiştir.

Subkutan uygulanan budesonid, insanlarda inhale edilen 400 mikrogram/gün'lük maksimum doza kıyasla, sıçanlarda yaklaşık 2,4 ve tavşanlarda yaklaşık 0,24 katı kadar maternal maruziyet marjları ile birlikte vücut yüzey alanı bazında sırasıyla 100 mikrogram/kg/gün veya üzeri ve 5 mikrogram/kg/gün veya üzeri teratojenik etki göstermiştir.

Hayvan çalışmaları, intrauterin büyüme geriliği, erişkin kardiyovasküler hastalık ve glukokortikoid reseptör yoğunluğunda kalıcı değişiklikler, nörotransmitter turnover ve teratojenik doz aralığının altındaki maruziyetteki davranış riskinde artmış prenatal glukokortikoidlerin rol oynadığını tespit etmiştir.

Yaklaşık 2000 gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, inhale budesonid kullanımıyla ilişkili teratojenik riskin artmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin malformasyonları indüklediği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu durum, önerilen inhalasyon dozları verilen insanlar için muhtemel değildir.

### **Laktasyon dönemi**

Budesonid anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, BUDOLER'in tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. BUDOLER emzirme döneminde kullanılabilir.

Astımlı emziren kadınlarda inhale budesonid (günde iki kez 200 veya 400 mikrogram) ile idame tedavisi sonucunda emzirilen bebeklerde budesonide sistemik maruziyet ihmal edilebilir düzeydedir.

Farmakokinetik bir çalışmada, her iki doz seviyesi için tahmini günlük bebek dozu, günlük anne dozunun % 0,3'ü kadarken, bebeklerde oral biyolojik kullanılabilirliğin tamamlandığını varsayarak hesaplanan ortalama plazma konsantrasyonu, maternal plazmada gözlenen konsantrasyonların 1/600'ü kadardır. Bebek plazma örneklerindeki budesonid konsantrasyonları, nicelik sınırından azdır.

Budesonidin uygulandığı terapötik dozlarda, inhale budesonid verileri ve budesonidin burun, inhale, oral ve rektal uygulamalardan sonraki terapötik doz aralıklarında lineer PK özelliklerini sergilemesi nedeniyle, emzirilen çocuktaki maruziyetinin düşük olması beklenmektedir.

## **Üreme yeteneđi / Fertilitite**

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlar için özel bir öneri yoktur.

Budesonid kullanımının insan fertilitesi üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda, subkutan yolla uygulanan budesonidin fertilitite üzerinde advers bir etkisi olmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Makine sürme ve kullanma becerisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. BUDOLER'in araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi muhtemel değildir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları, MedDRA'nın sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içerisinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmakta olup en sık görülen reaksiyonlar başta listelenmektedir. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için aşağıdaki sisteme göre (CIOMS III), reaksiyonlara karşılık gelen sıklık kategorisi de belirtilmektedir:

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: Ağız-yutakta kandida enfeksiyonu, pnömoni (KOAHLı hastalarda)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Döküntü, kontakt dermatit, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı ve anafilaktik reaksiyonlar dahil ani ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Endokrin hastalıklar**

Seyrek: Adrenal supresyon, hiperadrenokortisizm, hipoadrenokortisizm, çocuklarda ve ergenlerde büyüme hızında azalma\*, Cushing sendromu dahil sistemik kortikosteroid etkilerinin belirtileri ve semptomları

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kaygı, depresyon\*\*

Seyrek: Huzursuzluk , sinirlilik, davranış değişiklikleri (çoğunlukla çocuklarda)

Bilinmiyor : Uyku bozuklukları, psikomotor hiperaktivite, agresyon

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Katarakt\*\*\*, bulanık görme\*\*\*\*

Seyrek: Glokom

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Disfoni, öksürük, ses kısıklığı, boğaz irritasyonu.

Seyrek: Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Seyrek: Deride morluklar\*

### **Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Kemik mineral yoğunluğunda azalma

Yaygın olmayan: Kas spazmı, tremor

\* Bkz. Bölüm 4.4

\*\* İn hale budesonid üzerine 13119 hasta ve plasebo üzerine 7278 hasta ile yapılan klinik çalışmalar toplanmıştır. Anksiyete sıklığı inhale budesonid için% 0,52 ve plasebo için% 0,63 iken; depresyon sıklığı inhale budesonide için % 0,67, plasebo için % 1,15'dir.

\*\*\* Plasebo kontrollü çalışmalarda katarakt, plasebo grubunda yaygın olmayan sıklıkla gözlenmiştir.

\*\*\*\* Bkz. Bölüm 4.4

Bazen sistemik glukokortikosteroid yan etkilerin belirtileri veya semptomları; muhtemelen doz, maruz kalma süresi, eşzamanlı ve önceki kortikosteroid maruziyeti ve bireysel duyarlılıkla bağlı olarak inhale glukokortikosteroidlerle ortaya çıkabilir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyondaki büyüme geriliği riski nedeniyle, büyüme Bölüm 4.4'de açıklandığı gibi izlenmelidir.

Ses kısıklığı ve boğazdaki tahriş geri dönüşümlüdür; ve tedavinin kesilmesi, dozun azaltılması ve/veya sesin dinlenmesinden sonra kaybolur.

Orofarenkste kandida enfeksiyonu ortaya çıkarsa, hastaların ağızlarını suyla çalkalamaları veya her uygulama sonrası dişlerini fırçalamaları önerilir. Çoğu vakada bu durum, budesonid ile tedaviyi bırakmak zorunda kalmadan topikal anti-fungal tedavisine cevap verecektir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksal bronkospazm gelişmesi muhtemeldir. Paradoksal bronkospazm gelişmesi durumunda budesonid tedavisi derhal kesilmeli ve gerekirse derhal alternatif tedavi olarak hızlı etki gösteren bir inhale bronkodilatör ile değiştirilmelidir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Budesonidin akut toksisitesi düşük düzeydedir. Kısa bir süre içerisinde yüksek miktarlarda ilacın inhalasyonunu takiben oluşan en büyük zararlı etki hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) fonksiyonlarının baskılanmasıdır. Özel acil durum önlemlerine gerek yoktur. Astımı kontrol etmek için önerilen dozda BUDOLER tedavisine devam edilmelidir.

### **5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif akciğer hastalıkları için diğer ilaçlar, inhalantlar; Glukokortikoidler

ATC kodu: R03BA02

Budesonid, insanlarda belirgin topikal etki göstermekle birlikte önemli bir sistemik etkisi olmayan bir kortikosteroiddir. Diğer inhale glukokortikoidlerde olduğu gibi budesonid de farmakolojik etkilerini, hücre içi glukokortikoid reseptörleri ile etkileşerek gösterir. Birçok farklı sitokin, kemokin, enzim ve hücre adezyon molekülünün üretimi inhibe edilir. Kortikosteroid tedavisinden fayda gören hastalarda inhalasyon tozu olarak kullanıldığında, genellikle tedaviye başladıktan sonra 10 gün içerisinde astımı kontrol altına

alabilmektedir. Budesonid düzenli kullanıldığında astımlı akciğerlerdeki kronik enflamasyonu azaltmaktadır. Budesonid, ayrıca akciğer fonksiyonlarını arttırmakta ve astım semptomlarının ve bronş aşırı cevaplılığının azalmasını sağlamakta, astım ataklarını önlemektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Akciğere ulaşan budesonid miktarı hızlı bir şekilde ve tamamen emilmektedir. Uygulamadan hemen sonra plazmada en yüksek konsantrasyona ulaşılmaktadır. Orofarenkste kalan doz için gerekli düzeltme yapıldıktan sonra mutlak biyoyararlanım %73 oranındadır. Karaciğerdeki belirgin presistemik metabolizma nedeniyle inhale edilen bir dozun yutulan fraksiyonunun sadece % 10 ila 13'ü biyoyararlanıma sahiptir. Diğer budesonid kuru toz inhalerler ile gözlemlendiği gibi, önerilen doz aralığında BUDOLER'den kaynaklanan sistemik budesonid maruziyetinin, doza orantılı olması beklenebilir.

#### Dağılım:

Budesonidin plazma proteinine bağlanması 1 ila 100 nmol'lük bir konsantrasyon aralığında % 85-90'dır. Budesonid dokulara yaygın olarak dağılır, kararlı durumda dağılım hacmi yaklaşık 183 ila 301 L'dir. Yapılan hayvan deneylerinde dalak ve lenf bezlerinde, timusta, adrenal kortekste, üreme organlarında ve bronşlarda yüksek konsantrasyonlar gözlenmiştir. Budesonid, farelerde plasenta bariyerini aşmaktadır. Bebeğin maruz kalacağı tahmini günlük doz, günlük maternal dozun yaklaşık %0.3'üdür ve bebeklerde tahmini ortalama plazma konsantrasyonun, bebekte meydana gelen oral biyoyararlanımın tam olacağı varsayıldığında dahi, maternal plazma konsantrasyonunun 1/600'dur.

Hayvan çalışmalarında dalak, lenf bezleri, timus, adrenal korteks, üreme organları ve bronşlarda yüksek konsantrasyonlar gösterilmiştir. Budesonid, farede plasenta bariyerini geçmektedir.

#### Biyotransformasyon:

Budesonid akciğerlerde metabolize olmaz. Emilimini takiben karaciğerde yıkıma uğrar ve 6 beta-hidroksibudesonid ve 16 alfa-hidroksiprednizolon dahil olmak üzere bir dizi inaktif metabolit elde edilir.

Budesonidin ana metabolizma yolu CYP3A4 aracılığıyla ve budesonid metabolizması bu enzimin bilinen inhibitörleri ya da indükleyicileri tarafından etkilenebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Eliminasyon:

Radyoışaretle budesonid soluyan insan gönüllülerde (ölçülü doz inhaler ile) uygulanan dozun yaklaşık % 32'si idrarda ve dozun % 15'i feçeste geri kazanılır. İnhalasyondan sonra idrarda 16-alfa-hidroksiprednizolon tespit edilmiş, budesonid saptanmamıştır.

Budesonid intravenöz doz uygulamasını takiben yüksek plazma klerensi (84 L/s) gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2.8 ila 5 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık / doğrusal olmayan duruma ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği:

İnhale budesonid farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Ancak, siroz hastalarındaki oral uygulamanın ardından budesonidin sistemik yararlanımının sağlıklı kontrollere göre 2.5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hafif karaciğer yetmezliğinin, oral budesonidin sistemik maruziyet üzerinde az etkisi olduğu bildirilmiştir.

#### Böbrek yetmezliği:

Budesonid farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamış olmakla birlikte önemli bir etki beklenmemektedir. Bununla birlikte budesonid metabolitleri idrar yoluyla atılmaktadır ve şiddetli böbrek yetmezliğinde metabolitlerin birikmesine bağlı olarak advers olayların görülmesindeki artmış risk olasılığı göz ardı edilememektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

Budesonidin farmakokinetiği pediyatrik popülasyonda çalışılmamıştır. Ancak, diğer inhale budesonid ürünlerine dair veriler, 3 yaşın üzerindeki çocuklarda beden ağırlığına normalize edilen klerensin, yetişkinlere kıyasla yaklaşık %50 daha yüksek olduğunu göstermektedir.

#### Geriyatrik popülasyon:

Budesonidin farmakokinetiği yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Ancak, 65 yaş ve üzeri hastalara

dair sınırlı veriler, oral ve intravenöz uygulamasını takiben daha genç yetişkinler ile karşılaştırıldığında farmakokinetikte anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

#### Irk, cinsiyet:

Irk ya da cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar tanımlanmamıştır.

#### Klinik çalışmalar:

Budesonid ile yakın zamanda bir klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Tekrarlı Doz Toksisitesi

Tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarından gelen klinik öncesi veriler, önerilen terapötik dozda insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

#### Mutajenite ve Karsinogenesis

Bir dizi in vitro ve in vivo mutajenite testinde budesonidin mutajenik potansiyele sahip olmadığı gösterilmiştir.

Oral yolla uygulanan budesonidin, günde 25 mikrogram/kg/gün doz düzeylerinden itibaren erkek sıçanlarda karaciğer tümörleri insidansını arttırdığı gözlenmiştir. Bu etkiler ayrıca başka steroidleri (prednizolon ve triamsinolon asetonid) içeren bir takip çalışmasında da gözlenmiştir ve kortikosteroidlerin uygulaması ile ilişkili bir sınıf etkisi olduğu kabul edilmiştir.

#### Üreme toksisitesi

Budesonid de dahil olmak üzere glikokortikosteroidler, hayvanlarda yarı damak ve iskelet anormallikleri de dahil olmak üzere teratojenik etkiler yaratmıştır. Benzer etkilerin terapötik dozlarda insanlarda oluşması muhtemel değildir.

Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimsel çalışmada deri altından budesonid verilen sıçanlarda, gebe sıçanlarda veya yavrularında herhangi bir etki görülmemiştir. Diğer glukokortikoidlerde olduğu gibi deri altından uygulanan budesonidin sıçanlarda teratojenik ve fetotoksik olduğu (yavruların canlılığının azaldığı) gösterilmiştir. Fototoksisite (büyüme hızında azalma ve maternal zehirli doz seviyelerinde gözlenen fetal ölüm) tavşanlarda da görülmüştür.

## **6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikronize laktoz monohidrat.(inek sütü kaynaklı)

Semi-mikronize laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

#### Jelatin Kapsül (3 nol'lu) İçeriği:

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit (E 171)

Demir oksit kırmızı (E 172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 inhaler kapsül içeren, şeffaf PVC/PVDC/Aluminyum blister ambalajlarda, bir adet monodoz kuru toz inhaler cihazı ve kullanma talimatı ile beraber sunulmaktadır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kapsül, kullanmadan hemen önce ambalajından çıkarılmalıdır. Her inhaler, kutu içeriği bittikten sonra atılmalıdır.

## **7 RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

## **8 RUHSAT NUMARASI**

2018/45

## **9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**