

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDOLER 100 mcg İnhalasyon Tozu, Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Mikronize Budesonid 100 mikrogram

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat, öğütülmüş 2,4 mg (inek sütü)

Laktoz monohidrat, elenmiş 17,5mg (inek sütü)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu içeren kapsüller.

İnhalasyon için beyaz veya beyazımsı toz içeren açık sarı renkli kapak ve şeffaf gövdeli kapsüllerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BUDOLER 100 mcg inhaler kapsül bronşiyal astımlı hastalarda önerilir.

#### 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 monodoz kuru toz inhaler cihazından diğerine geçirilirken, doz kişiye özgü olarak tekrar titre edilmelidir.

##### Günde iki defa doz :

##### Yetişkinler ve 12 yaş üstü adolesanlarda

Tedaviye başlarken, şiddetli astım dönemlerinde ve oral glukokortikosteroidleri azaltırken veya keserken tavsiye edilen doz bölünmüş dozlarda günde 200-1600 mikrogram inhalasyon kapsüldür.

Daha az ciddi vakalarda ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda, günlük 200 - 800 mikrogram bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Şiddetli astım dönemlerinde günlük dozaj bölünmüş

dozlarda 1600 mikrograma kadar yükseltilebilir.

### **5-12 yaş arası çocuklarda**

Tavsiye edilen doz bölünmüş dozlarda günde 200-800 mikrogram inhalasyon kapsüldür. Şiddetli astımda 800 mikrograma kadar yükseltilebilir.

### **Günde bir defa doz :**

#### **Yetişkinler ve 12 yaş üstü adolesanlarda**

Daha önce inhale edilmiş glukokortikosteroid almayan hafif ila orta şiddette astımlı hastalarda 200 mikrogram ila 400 mikrogram kullanılabilir.

Günde iki kez uygulanan, inhale steroidlerle kontrol edilen hafif ila orta şiddette astımı olan hastalar tarafından 800 mikrogram kullanılabilir.

### **5-12 yaş arası çocuklarda**

Daha önce inhale edilmiş glukokortikosteroidler almayan veya daha önce günde iki kez uygulanan inhale steroidlerle kontrol edilen hafif ila orta astımlı çocuklarda 200 mikrogram ila 400 mikrogram kullanılabilir.

Hastalara günde bir kez dozu akşamları almaları tavsiye edilmelidir. Dozun her akşam aynı saatte ve benzer bir zamanda alınması önemlidir.

Özellikle günde bir kez tedavi alan hastalara, eğer astımları kötüleşirse (örneğin, artan bronkodilatör kullanım sıklığı veya sürekli solunum semptomları) steroid dozlarını günde 2 defa 2 katına çıkarmaları ve en kısa zamanda doktorlarına başvurmaları gerektiği tavsiye edilmelidir.

### **Oral glukokortikosteroid tedavisi alan hastalar**

BUDOLER astım kontrolünü sağlarken oral glukokortikosteroidlerin dozajında değiştirme veya önemli bir azalmaya gidilebilir. Oral steroidlerden BUDOLER'e transfer başladığında, hasta stabil bir fazda olmalıdır. 10 gün boyunca önceden kullanılan oral steroid dozu ile birlikte yüksek bir BUDOLER dozu verilir. Oral steroid dozu kademeli olarak azaltılmalıdır

ve mümkün olan en düşük seviyeye düşürülmelidir. Birçok hastada oral steroid yerine BUDOLER vermek mümkündür.

Hastalara asemptomatik olsalar bile düzenli olarak profilaktik tedavi almanın önemi hatırlatılmalıdır. Akut astım semptomlarının giderilmesi için kısa etkili inhale bir bronkodilatör kullanılmalıdır.

KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

BUDOLER reçete edilmiş oral kortikosteroid kullanan KOAH'lı hastalarda, oral doz azaltılırsa pozoloji bölümünde belirtilen doz önerileri yapılmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

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

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.

Tek bir kapsüldeki en düşük doz 100 mikrogramdır. 100 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)

Ayrıntılı kullanma kılavuzu, hasta kullanma talimatında yer almaktadır.

### **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 kullanımını 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). Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi aksının fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda önerilen dozlar pozolojideki gibidir.

**Geriatrik popülasyon:**

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

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde budesonide ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı hassasiyette (Bkz. Bölüm 6.1), kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****İnhale steroidin kombine edildiği KOAH'lı ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir**

Solunum yollarında fungal veya viral enfeksiyon olan hastalar ile aktif veya durgun pulmoner tüberkülozlu hastalarda özel dikkat gereklidir.

Non steroid bağımlı hastalar; Terapötik bir etkiye genellikle 10 gün içinde ulaşılır. Aşırı bronşiyal mukus sekresyonu olan hastalarda, tedavinin başlangıcında, (yaklaşık 2 hafta gibi) kısa bir süre, oral kortikosteroid tedavisi tedaviye eklenebilir.

Steroide bağımlı hastalar: Oral steroidlerden budesonide geçilirken, hasta stabil bir dönemde olmalıdır. Yaklaşık 10 gün boyunca daha önceden kullanılan oral steroidle birlikte yüksek doz BUDOLER 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. Pek çok vakada BUDOLER'in kortikosteroidin tamamının yerine geçmesi mümkündür. Oral tedaviden BUDOLER tedavisine geçilmesi sırasında, rinit, egzema ve kas ve eklem ağrısı gibi

alerjik ya da artritlik semptomların görölmesine neden olabilen genellikle daha düşük sistemik steroid etkiler görölür. Bu tür durumlar için spesifik tedavi başlatılmalıdır. Oral steroidlerin geri çekilmesi sırasında, solunum fonksiyonları korunmuş veya geliştirilmiş olsa da, hastalar spesifik olmayan bir şekilde kendilerini iyi hissetmeyebilirler. Aksini gösteren klinik belirtiler olmadığı sürece, hastalar oral steroid tedavisinin kesilmesi sırasında BUDOLER tedavisine devam etmeye teşvik edilmelidir. Bu tür ender durumlarda, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma başlarsa genel bir glukokortikosteroid etkisi yetmezliğinden kuşulanılmalıdır. Bu vakalarda bazen oral yoldan kullanılan glukokortikosteroid dozunun geçici olarak yükseltilmesi gerekli olabilir.

Diğer inhalasyon terapilerinde olduğu gibi, paradoksal bronkospazm da oluşabilir. Dozlama sonrası hırıltı oluşursa inhale edilen budesonid ile tedavi derhal kesilmelidir. Hasta değerlendirilir ve gerektiğinde alternatif tedavi uygulanır.

Uzamış sistemik steroidin bir sonucu olarak, daha önce oral steroidlere bağımlı olan bozulmuş adrenal fonksiyon etkilerini yaşayan hastalar olabilir. Oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra tedavi zaman alabilir. Oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra, budesonide transfer edilen oral steroid bağımlı hastalar önemli bir süre için bozulmuş adrenal fonksiyonlardan risk altında kalabilir. Bu gibi durumlarda, HPA eksen fonksiyonlar düzenli olarak izlenmelidir.

Akut astım alevlenmelerinde, BUDOLER dozunda artış yapılması veya kısa süreli oral kortikosteroid ve/veya enfeksiyon varsa antibiyotik ile ek tedavi gerekebilir. Akut astım semptomlarını hafifletmek için kısa süreli inhale bronkodilatatörü kurtarıcı ilaç olarak hastaya kullanması tavsiye edilir.

BUDOLER, inhale edilen kısa etkili bir bronkodilatör olarak astımın akut ataklarının hızlı bir şekilde rahatlatılması için tasarlanmamıştır.

Hastalar kısa etkili bronkodilatör tedavisini etkisiz buluyorsa veya normalden daha fazla inhalasyona ihtiyaç duyarsa, tıbbi müdahale yapılmalıdır. Daha yüksek dozlarda inhale edilen budesonid veya uzun etkili bir beta agonistin eklenmesi veya oral glukokortikosteroid tedavisi için düzenli tedavi durumlarında ihtiyaç ya da artışa önem verilmelidir.

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 şiddetli strese maruz kaldığında adrenal yetmezlik belirtileri ve

semptomları sergileyebilir. Stres veya elektif cerrahi dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Bu hastalar ihtiyaçlarını belirten bir steroid uyarı kartı taşıması konusunda bilgilendirilmelidir. Sistemik steroid takviyesi ya da BUDOLER ile tedavi birden kesilmemelidir.

Özellikle uzun süre reçete edilen yüksek dozlarda, inhale kortikosteroidler ile sistemik etkiler oluşabilir. Bu etkiler inhalasyon tedavisi ile oral kortikosteroidlere göre daha az olasıdır. Çocuk ve ergenlerde olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya saldırganlık (özellikle çocuklarda) gibi bir dizi psikolojik veya davranışsal etki sayılabilir. 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.

Budesonidin intravenöz dozunu takiben plazma klirensi sirozlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde benzerdi. Oral alımından sonra budesonidin sistemik yararlanımı ilk geçiş metabolizması azalmış karaciğer fonksiyonu ile artmıştır. BUDOLER ile tedavinin klinik önemi inhale budesonid için veri olmadığı bilinmemektedir, ancak plazma seviyelerinde artar. Bundan dolayı artmış sistemik yan etki riski beklenebilir

CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavi, örn. itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobisistat içeren ürünlerin sistemik kortikosteroidin yan etki riskini artırması bekleniyor. Bu yüzden yarar artmış riskten daha ağır basmadıkça hastalardan kaçınılmalıdır. Sistemik kortikosteroid yan etkileri için izlenmelidir. Bu kısa vadede itrakonazol veya ketokonazol veya diğer güçlü CYP3A inhibitörleri ile tedavi sınırlı klinik öneme sahiptir (1-2 hafta) ama uzun süreli tedavi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Budesonid dozunda bir azalma da düşünülmelidir.

#### KOAH'lı hastalarda pnömoni

İnhale kortikosteroid alan KOAH'lı hastalarda hastaneye yatmayı gerektiren pnömoni de dahil olmak üzere pnömoni insidansında bir artış gözlenmiştir. Artan steroid dozu ile birlikte

pnömoni riskinin de artacağına dair kanıt olsa da tüm çalışmalarda kesin olarak kanıtlanamamıştır. İnhalasyon kortikosteroid ürünlerindeki pnömoni riskinin büyüklüğünde sınıf içi farklılıklar için kesin bir klinik kanıt yoktur. Bu tür enfeksiyonların klinik özellikleri KOAH alevlenmelerinin semptomları ile örtüştüğü için, doktorlar KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimi için dikkatli olmalıdır. KOAH'lı hastalarda pnömoni için risk faktörleri sigara içimi, yaşlılık, düşük vücut kitle indeksi ve ciddi KOAH içerir.

### Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Eğer hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlarla karşılaşırsa, katarakt, glokom veya merkezi seröz korioretinopati (CSCR) gibi sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanılması sonrasında bildirilen nadir görülen hastalıkları içerebilecek muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir oftalmolojiste sevk edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon**

#### Büyüme üzerindeki etki

İnhalasyon 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.

### **Hatalı uygulama yolu**

Budesonid içeren inhalasyon kapsüllerini, monodoz kuru toz inhaler 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 laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Budesonid metabolizması başlıca CYP3A4 tarafından gerçekleştirilmektedir. CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavi, örn. Itrakonazol, 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 (ittrakonazol 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 (1000 mcg tek doz) ile günde bir kez 200 mg ittrakonazol 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).

#### **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 kontaseptif kombinasyonları ile herhangi bir etki gözlenmemiştir.



## **Gebelik dönemi**

İnhale budesonid ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları, gebelik/ve-veya/embriyonal/föetal 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.

BUDOLER için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

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**

Bilinmemektedir.

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

Budesonid araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez.

### **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: Orofarenkste candida enfeksiyonu, pnömoni (KOAHLı hastalarda)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Endokrin hastalıkları**

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

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon,

Seyrek: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, sinirlilik, davranış değişiklikleri (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 hastalıkları**

Yaygın: Öksürük, ses boğuklaşması, boğazda iritasyon

Seyrek: Bronkospazm, disfoni, ses boğuklaşması\*\*\*

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Morarma

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

Yaygın olmayan: Kas spazmı

\* Aşağıdaki pediatrik 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 bağlı olarak sistemik glukokortikosteroid yan etkilerin belirtileri veya semptomları ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4)

## **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması**

Orofarenksteki 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 13119 hasta ve 7278 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 hastalıkları için diğer ilaçlar, inhalantlar; Glukokortikoidler

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 inhaler ile dağıtılan tek bir doz budesonidden sonra bir kaç saat içinde akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlanır. Kuru toz inhalar 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 mcg doz ile tedavi edilen 157 çocukta (5-16 yaş) yarıklı lamba muayeneleri yapılmıştır. Bulgular 111 tane yaşa göre eşleştirilmiş astımlı çocukla kıyaslanmıştır. İnhalasyon budesonid, posterior subkapsüler katarakt görülmesinde artış ile ilişkilendirilmemiştir.

#### Plazma kortizol düzeyi üzerine etkisi

Sağlıklı gönüllülerde BUDOLER ile yürütülen çalışmalarda plazma ve idrar kortizolü üzerine doz ile orantılı bir etki göstermiştir. Önerilen dozlarda, BUDOLER 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 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) %  $34 \pm 10$ 'u olarak hesaplanmıştır.

Budesonidin 1 miligramının inhalasyonunu takriben maksimum plazma konsantrasyonu, takriben 20 dakika sonra yaklaşık 3.5 nmol/L'dir.

#### Dağılım:

Budesonidin dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Budesonidin emilimi takiben vücutta geniş ölçüde dağılır. 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 $\beta$ -hidroksibudesonid ve 16 $\alpha$ -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/

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**

#### 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.

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

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. BUDOLER (800 mcg tek doz) ile tedavi edilen astımlı çocuklarda plazma konsantrasyonları inhalasyondan sonra 13,8 dakikada  $C_{maks}$ '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  $C_{maks}$  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 güvenlilik 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 atrofisi 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 karsinojenite 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**

Laktoz monohidrat, öğütülmüş (inek sütü)

Laktoz monohidrat, elenmiş (inek sütü)

#### Kapsül (3 no'lu) İçeriği:

Hipromelloz (E464)

Titanyum dioksit (E 171)

Demir oksit sarı (E 172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

60 inhaler kapsül veya 200 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.

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

Kapsül, kullanmadan hemen önce ambalajından çıkarılmalıdır.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

Bağcılar, İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/541

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

İlk ruhsat tarihi: 16.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**