

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pulmaxan 100 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

Pulmaxan 200 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

Pulmaxan 400 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pulmaxan 100 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

Un erogatore Turbohaler contiene: principio attivo: budesonide 20 mg

Pulmaxan 200 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

Un erogatore Turbohaler contiene: principio attivo: budesonide 20 mg

Pulmaxan 400 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione

Un erogatore Turbohaler contiene: principio attivo: budesonide 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pulmaxan è indicato nel trattamento dell'asma bronchiale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di Pulmaxan va adattata al singolo paziente in relazione alla gravità dell'asma e alla fase della terapia.

Adulti: nei casi di asma grave all'inizio della terapia con corticosteroidi per via inalatoria o in corso di riduzione o sospensione della terapia corticosteroidica per via orale, la posologia consigliata è di 200 microgrammi 2-4 volte al dì.

La dose di mantenimento è individuale e dovrebbe essere la dose minima che permetta l'assenza di sintomatologia: usualmente è sufficiente una inalazione da 200 microgrammi al giorno.

Bambini da 6 anni in su: in genere 200 microgrammi al giorno, in due somministrazioni. In caso di necessità, la posologia può essere aumentata fino a 400 microgrammi al giorno.

In caso di riacutizzazioni si raccomanda un incremento posologico di Pulmaxan, secondo prescrizione medica.

#### Insorgenza dell'effetto

Il miglioramento del controllo dell'asma a seguito della somministrazione di Pulmaxan per via inalatoria può verificarsi entro 24 ore dall'inizio del trattamento, sebbene il massimo beneficio si ottenga dopo 1-2 settimane o più di trattamento.

#### Istruzioni per il corretto uso dell'erogatore Turbohaler:

Il Turbohaler è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree seguendo l'aria inspirata.

NOTA: è importante istruire il paziente a:

- leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione;
- inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che la dose ottimale giunga ai polmoni;
- non espirare mai attraverso il boccaglio;
- sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni a livello orofaringeo.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso del Turbohaler a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata.

#### Pazienti non trattati con corticosteroidi

L'effetto terapeutico completo di Pulmaxan si manifesta di solito entro 10 giorni dall'inizio del trattamento, tuttavia in quei pazienti in cui è presente abbondante secrezione bronchiale, tale da ostacolare la penetrazione del principio attivo nella mucosa, si consiglia di associare per un breve periodo (circa 2 settimane) un trattamento corticosteroidico orale. Si inizia a dosaggio pieno e si riduce gradualmente fino ad effettuare il mantenimento con solo Pulmaxan.

Le riacutizzazioni dell'asma a seguito di infezioni batteriche dovranno essere trattate con antibiotici incrementando la posologia di Pulmaxan.

I pazienti che richiedono una terapia di mantenimento per la loro asma possono beneficiare del trattamento con Pulmaxan Turbohaler alle dosi raccomandate. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente alle dosi iniziali, dosi più elevate possono fornire un controllo aggiuntivo dell'asma.

#### Pazienti trattati con glucocorticosteroidi per via inalatoria

Gli studi clinici condotti nell'uomo hanno dimostrato un miglioramento nell'efficacia ottenuto con la stessa quantità di budesonide rilasciata dal Turbohaler rispetto all'aerosol pressurizzato. Pertanto, quando i pazienti trattati con Pulmaxan sospensione da nebulizzare vengono trasferiti al trattamento con Pulmaxan Turbohaler ed il controllo dell'asma è buono, è possibile ridurre la dose fino alla metà della dose somministrata con aerosol pressurizzato. Inoltre, nei pazienti trasferiti da altri glucocorticosteroidi per via inalatoria a Pulmaxan Turbohaler, si può considerare una riduzione nella dose, dopo aver somministrato inizialmente al paziente una dose simile a quella utilizzata prima del trasferimento.

#### Pazienti trattati con corticosteroidi orali

Pulmaxan Turbohaler può permettere la sostituzione o la significativa riduzione della dose dei glucocorticosteroidi per via orale, consentendo di mantenere o migliorare il controllo dell'asma.

Particolare attenzione deve essere posta nel trasferire un paziente dalla terapia corticosteroidica orale a quella con Pulmaxan, a causa del lento ripristino delle funzioni ipotalamiche alterate da un trattamento prolungato con corticosteroidi orali. L'introduzione di Pulmaxan nella terapia dovrà avvenire in una fase relativamente stabile dell'asma.

Pulmaxan dovrà essere associato per circa 7 giorni alla terapia orale e quindi si dovrà iniziare la riduzione della dose del corticosteroidico orale fino alla dose minima che in associazione con Pulmaxan dà una risposta stabile; in molti casi è possibile sospendere del tutto la somministrazione per via orale, mentre in altri casi si dovrà mantenere il trattamento con una dose minima di corticosteroidi orali.

Tuttavia nel passare dalla terapia orale a Pulmaxan in qualche caso potrà verificarsi una diminuzione dell'effetto steroideo sistemico con comparsa di sintomi quali dolori articolari e/o

muscolari, stanchezza e depressione nonostante il mantenimento o, addirittura, il miglioramento della funzionalità polmonare. Tali pazienti devono essere incoraggiati a continuare la terapia con Pulmaxan Turbohaler, ma devono essere monitorati per i segni oggettivi di insufficienza surrenalica.

Il tempo necessario per recuperare la produzione fisiologica di corticosteroidi naturali può essere lungo e in alcune condizioni, quali stress fisico per infezioni gravi, traumi e interventi chirurgici, può essere necessario associare a Pulmaxan un trattamento di corticosteroidi per via orale; anche nei casi di riacutizzazioni, specialmente se associate ad un aumento di viscosità e formazione di tappi di muco, può essere necessario un trattamento complementare di breve durata con steroidi orali.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo. Tubercolosi polmonare ed altre infezioni batteriche, virali e micotiche a carico delle vie aeree.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Pulmaxan costituisce un trattamento di base della malattia asmatica per cui deve essere assunto regolarmente alle dosi prescritte e finché il medico lo riterrà opportuno.

In caso di ulcera a carico dell'apparato digerente si impone un'attenta sorveglianza del paziente durante tutta la durata della terapia.

Pulmaxan non è destinato al rapido miglioramento degli episodi acuti di asma, per i quali è necessario utilizzare un broncodilatatore per via inalatoria a breve durata d'azione.

Il medico deve valutare con attenzione i casi di pazienti che non traggono beneficio dall'uso dei broncodilatatori a breve durata di azione o che aumentano il numero delle inalazioni rispetto all'usuale. In questi casi il medico deve valutare la necessità di incrementare la terapia con farmaci antinfiammatori, ad esempio aumentando le dosi di budesonide per via inalatoria o iniziando un ciclo di terapia orale con glucocorticosteroidi.

Particolare attenzione va posta nel trasferire i pazienti dalla terapia con steroidi orali in quanto può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Possono essere a rischio anche i pazienti che hanno richiesto terapie di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria. Tali pazienti possono mostrare segni e sintomi di insufficienza surrenalica se esposti a stress severo. In periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione deve essere presa in considerazione una copertura supplementare con corticosteroide per via sistemica.

Durante la fase di soppressione della terapia glucocorticosteroidea sistemica alcuni pazienti possono manifestare malessere generico come ad esempio dolori muscolari e articolari. Una insufficienza glucocorticosteroidea generale deve essere sospettata nei rari casi di comparsa di sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi può rendersi a volte necessario un temporaneo aumento della dose dei glucocorticosteroidi orali.

La sostituzione del trattamento steroideo sistemico con la terapia per via inalatoria a volte può rendere manifeste allergie, come ad esempio riniti ed eczemi, precedentemente controllate dal trattamento steroideo sistemico. Queste manifestazioni allergiche devono essere sintomaticamente controllate con farmaci antistaminici e/o con preparazioni topiche.

Una ridotta funzionalità epatica può influenzare l'eliminazione dei glucocorticosteroidi. Tuttavia, le caratteristiche farmacocinetiche di budesonide somministrata per via endovenosa a pazienti cirrotici sono risultate simili a quelle rilevate nei soggetti sani. La farmacocinetica

di budesonide dopo somministrazione orale è risultata influenzata dalla funzionalità epatica compromessa, come viene evidenziato da una aumentata disponibilità sistemica. Tuttavia, ciò riveste una importanza clinica limitata per Pulmaxan in quanto, dopo la somministrazione per via inalatoria, il suo contributo orale alla disponibilità sistemica è relativamente piccolo.

Studi eseguiti in vivo hanno dimostrato che la somministrazione orale di ketoconazolo e itraconazolo (noti inibitori della attività del CYP3A4 a livello epatico e della mucosa intestinale – vedere 4.5) può aumentare l'esposizione sistemica a budesonide. Ciò riveste una importanza clinica limitata nel caso di trattamento a breve termine (1-2 settimane) ma deve essere tenuto in considerazione nel trattamento a lungo termine.

Nel trattamento a lungo termine, con alte dosi di Pulmaxan, possono verificarsi effetti locali e sistemici. Gli effetti sistemici nel trattamento con corticosteroidi inalatori si verificano con meno frequenza rispetto a quelli verificatisi durante il trattamento con corticosteroidi orali.

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali.

I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). E' importante quindi che la dose del corticosteroide per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma. Quindi, sulla scorta di quanto sopra riportato, una volta ottenuto il controllo dell'asma, la dose da utilizzare nel trattamento di mantenimento deve essere la minima efficace. Pulmaxan deve essere impiegato con cautela nei bambini. Il medico deve controllare con attenzione la crescita dei bambini che assumono corticosteroidi attraverso qualsiasi via di somministrazione e valutare i benefici della terapia corticosteroidea ed il controllo dell'asma rispetto alla possibilità di soppressione della crescita. Pulmaxan deve essere usato con cautela in pazienti affetti da infezioni micotiche e virali (quali morbillo e varicella) e in quelli con glaucoma e cataratta.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nei pazienti in terapia con corticosteroidi per via orale il passaggio all'impiego del solo Pulmaxan per via inalatoria deve avvenire in modo graduale. Dopo stabilizzazione del paziente, si associa Pulmaxan e si riduce progressivamente la dose del corticosteroide orale, controllando lo stato generale del paziente ad intervalli regolari. Ciò è necessario a causa del lento ripristino della funzionalità surrenalica compromessa dall'impiego prolungato del corticosteroide orale (vedere 4.2).

Non sono state osservate interazioni di budesonide con nessun altro farmaco utilizzato nel trattamento dell'asma.

Il metabolismo di budesonide è principalmente mediato dal CYP3A4, isoenzima del citocromo p450. Gli inibitori di tale enzima, quali il ketoconazolo e l'itraconazolo, possono quindi aumentare l'esposizione sistemica a budesonide (vedere 4.4).

Alle dosi raccomandate, cimetidina ha un leggero effetto sulla farmacocinetica di budesonide somministrata per via orale, non rilevante clinicamente.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale in gravidanza. Pertanto il medicinale deve essere usato solo in caso di necessità, sotto il diretto controllo del medico,

dopo aver valutato attentamente il beneficio atteso per la madre in rapporto al possibile rischio per il feto.

Budesonide è escreto nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche di Pulmaxan non sono attesi effetti sul lattante. Il medicinale deve essere usato solo in caso di necessità, sotto il diretto controllo del medico, dopo aver valutato attentamente il beneficio atteso per la madre in rapporto al possibile rischio per il lattante.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pulmaxan non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le sperimentazioni cliniche, la letteratura e l'esperienza dovuta alla commercializzazione del farmaco suggeriscono che si possano verificare le seguenti reazioni avverse:

<b>Comuni</b> (>1/100 <1/10)	<ul style="list-style-type: none"><li>. lieve irritazione della gola</li><li>. infezioni da Candida nell'orofaringe</li><li>. raucedine</li><li>. tosse</li><li>. nausea</li></ul>
<b>Rare</b> (>1/10.000 <1/1000)	<ul style="list-style-type: none"><li>. iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione, aggressività e disturbi di comportamento (prevalentemente nei bambini)</li><li>. reazioni di ipersensibilità immediate o tardive che includono rash, dermatite da contatto, orticaria, angioedema, broncospasmo e reazione anafilattica</li><li>. strie cutanee</li></ul>

Raramente, per meccanismi non noti, i farmaci somministrati per via inalatoria possono causare broncospasmo.

Con la somministrazione per via inalatoria di glucocorticosteroidi possono raramente manifestarsi segni e sintomi di effetti glucocorticosteroidi sistemici tra i quali ipofunzionalità surrenalica e riduzione della velocità di crescita che probabilmente dipendono dalla dose, dal tempo di esposizione, dal trattamento concomitante e precedente con steroidi e dalla sensibilità individuale.

#### 4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto con Pulmaxan, anche in dosi elevate, non dovrebbe causare problemi clinici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antiasmatici, inalatori, glucocorticoidi.

Codice ATC: R03BA02

Budesonide è un glucocorticosteroide ad elevata attività antinfiammatoria locale.

#### **Attività antinfiammatoria topica**

L'esatto meccanismo di azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento dell'asma non è completamente noto. Sono probabilmente importanti attività antinfiammatorie quali l'inibizione del rilascio dei mediatori infiammatori e l'inibizione della risposta immunitaria mediata dalle citochine. La potenza intrinseca di budesonide, misurata come affinità nei confronti dei recettori per i glucocorticoidi, è di circa 15 volte più elevata, rispetto a quella di prednisolone.

Uno studio clinico condotto in pazienti asmatici, in cui la somministrazione di budesonide per via inalatoria è stata confrontata con quella per via orale, ha dimostrato un'evidenza di efficacia statisticamente significativa con la somministrazione per via inalatoria, ma non con la somministrazione per via orale, rispetto al placebo.

Pertanto, l'effetto terapeutico di dosi convenzionali di budesonide, somministrata per via inalatoria, può essere ampiamente attribuito all'azione locale nel tratto respiratorio.

Negli studi di provocazione, condotti negli animali e nei pazienti, budesonide ha dimostrato di possedere un effetto antianafilattico ed antinfiammatorio, rappresentato dalla riduzione del grado di ostruzione bronchiale nella risposta allergica immediata e tardiva.

#### **Reattività delle vie respiratorie**

Nei pazienti iperreattivi, budesonide ha dimostrato di ridurre la reattività delle vie aeree allo stimolo diretto e indiretto.

#### **Attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene**

Studi con Pulmaxan in volontari sani hanno dimostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico ed urinario.

Il test dell'ACTH ha dimostrato che il trattamento con Pulmaxan, ai dosaggi consigliati, produce effetti significativamente inferiori sulla funzione surrenalica rispetto a prednisone 10 mg.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

Dopo inalazione attraverso il Turbohaler, circa il 25-35% della dose erogata si deposita nei polmoni.

Dopo una inalazione orale ripetuta di 800 microgrammi di budesonide due volte/die, la massima concentrazione plasmatica è di circa 4 nmol/l e viene raggiunta dopo circa 30 minuti. La biodisponibilità sistemica di budesonide, dopo inalazione attraverso il Turbohaler è stata stimata pari al 38% della dose erogata. Solamente 1/6 della disponibilità sistemica del farmaco deriva dal farmaco ingerito.

#### **Distribuzione**

Budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è pari, in media, a 85-90%.

### **Biotrasformazione**

Budesonide al primo passaggio epatico viene rapidamente metabolizzata in elevata percentuale ( $\approx 90\%$ ) in metaboliti caratterizzati da una scarsa attività glucocorticosteroidea. I principali metaboliti sono la 6 $\beta$ -idrossibudesonide ed il 16 $\alpha$ -idrossiprednisolone, la cui attività glucocorticosteroidea è inferiore all'1%, rispetto a quella di budesonide. Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dall'isoenzima CYP3A4, appartenente al citocromo p450.

### **Eliminazione**

I metaboliti di budesonide sono escreti come tali o in forma coniugata, soprattutto per via renale. Nelle urine non si riscontra la presenza di budesonide immodificata. Budesonide ha una clearance sistemica elevata (all'incirca 1,2 l/min) e, dopo somministrazione per via e.v., l'emivita terminale è, in media, di 2-3 ore.

### **Linearità**

Ai dosaggi rilevanti dal punto di vista clinico, i parametri cinetici di budesonide sono dose-dipendenti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati degli studi di tossicità acuta, subacuta e cronica dimostrano che gli effetti sistemici di budesonide sono o meno gravi, o simili a quelli osservati dopo somministrazione di altri glucocorticosteroidi, ad esempio, diminuzione dell'incremento ponderale, atrofia dei tessuti linfoidi e dei surreni.

Budesonide, valutata con sei differenti test, non ha dimostrato alcun effetto mutageno o clastogeno.

L'aumento di incidenza di gliomi cerebrali, riscontrato in uno studio di cancerogenesi condotto in ratti maschi, non ha trovato conferma in uno studio successivo, nel quale l'incidenza dei gliomi osservata nei gruppi trattati con i farmaci attivi (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetato) è risultata sovrapponibile a quella osservata nei gruppi di controllo. Studi di cancerogenesi condotti nei ratti maschi hanno consentito di osservare alterazioni epatiche (neoplasie primarie epatocellulari) che sono state confermate in un altro studio effettuato trattando gli animali con budesonide e con glucocorticosteroidi di riferimento. Queste manifestazioni sono probabilmente da mettersi in relazione ad effetti recettoriali dei glucocorticosteroidi e rappresentano un effetto tipico della classe terapeutica. L'esperienza clinica disponibile evidenzia che non ci sono elementi per affermare che budesonide, o altri glucocorticosteroidi, causano gliomi cerebrali o neoplasie primarie epatocellulari nell'uomo.

Gli studi condotti negli animali hanno evidenziato effetti teratogeni variabili in funzione della specie animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Il prodotto non contiene eccipienti.

### **6.2 Incompatibilità**

Non si pone

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 30°C. Conservare con il cappuccio ben chiuso.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il Turbohaler è un erogatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'erogatore è fatto di materiale plastico e può contenere 50, 100 o 200 dosi.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere 4.2

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca S.p.A.  
Palazzo Volta  
Via F. Sforza  
Basiglio (MI)

**8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pulmaxan 100 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione – 1 erogatore da 200 dosi -  
AIC 027621010

Pulmaxan 200 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione – 1 erogatore da 100 dosi -  
AIC 027621022

Pulmaxan 400 microgrammi/erogazione, polvere per inalazione – 1 erogatore da 50 dosi -  
AIC 027621034.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data AIC: 04.10.1995

Data Rinnovo: 30.12.2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del settembre 2011.