

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Butolir 0,5 mg / 2 mL Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή  
Butolir 1 mg / 2 mL Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Butolir 0,5 mg / 2 mL:  
Κάθε φύσιγγα των 2 mL περιέχει 0,5 mg βουδεσονίδη.

Butolir 1 mg / 2 mL:  
Κάθε φύσιγγα των 2 mL περιέχει 1 mg βουδεσονίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή. Λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα σε πλαστικές φύσιγγες μιας δόσης.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Butolir περιέχει το δραστικό, μη αλογονωμένο, κορτικοστεροειδές βουδεσονίδη και ενδείκνυται για χρήση στο βρογχικό άσθμα, σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συσκευής εισπνοών υπό πίεση ή συσκευής εισπνοών ξηράς σκόνης δεν είναι ικανοποιητική ή είναι ακατάλληλη.

Το Butolir ενδείκνυται επίσης σε βρέφη και παιδιά με κοκκύτη (οξεία ιογενή λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού που είναι επίσης γνωστή ως ιογενής λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα ή επιγλωττίτιδα), όπου ενδείκνυται η νοσηλεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η δοσολογία του Butolir πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανάγκη του κάθε ατόμου.

Χρονοδιαγράμματα δοσολογίας: Η δόση που χορηγείται στον ασθενή ποικίλλει ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό εκνέφωσης. Ο χρόνος εκνέφωσης και η χορηγούμενη δόση εξαρτώνται από τον ρυθμό ροής, τον όγκο της δεξαμενής του εκνεφωτή και τον όγκο πλήρωσης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται συμπιεστής αέρος με ρυθμό συμπίεσης 6 – 8 λίτρα ανά λεπτό. Ένας κατάλληλος όγκος πλήρωσης για τους περισσότερους εκνεφωτές είναι τα 2 – 4 mL. Η δοσολογία του Butolir θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανάγκη του κάθε ατόμου. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στη χαμηλότερη αναγκαία για την επίτευξη αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Η μέγιστη δόση (2 mg ημερησίως) για παιδιά κάτω των 12 ετών, θα

πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο σε παιδιά με σοβαρό άσθμα και για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

## **Βρογχικό άσθμα**

### **Έναρξη της θεραπείας**

Όταν αρχίζει η αγωγή, στη διάρκεια περιόδων σοβαρού άσθματος και κατά την μείωση ή τη διακοπή αγωγής με από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή, η συνιστώμενη δόση του Butolir είναι:

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων): Συνήθως 1 – 2 mg δύο φορές την ημέρα. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Παιδιά ηλικίας από 12 ετών και άνω: Δοσολογία όπως για τους ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας από 3 μηνών έως 12 ετών: 0,5 – 1 mg δύο φορές την ημέρα.

### **Συντήρηση**

Η δόση συντήρησης πρέπει να εξατομικεύεται και να είναι η χαμηλότερη δόση που διατηρεί τον ασθενή άνευ συμπτωμάτων.

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων και των παιδιών ηλικίας από 12 ετών και άνω): 0,5 - 1 mg δύο φορές την ημέρα.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Παιδιά ηλικίας από 3 μηνών έως 12 ετών: 0,25 – 0,5 mg δύο φορές την ημέρα.

### **Ασθενείς εξαρτημένοι σε από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:**

Το Butolir επιτρέπει την αντικατάσταση ή τη σημαντική μείωση της δοσολογίας των από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδών, ενώ διατηρεί τον έλεγχο του άσθματος. Κατά τη μετάταξη από τα από του στόματος στεροειδή στο Butolir, ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε σχετικά σταθερή φάση. Στη συνέχεια δίνεται μία υψηλή δόση Butolir, σε συνδυασμό με την δόση των από του στόματος στεροειδών, που ήδη χρησιμοποιείται, για περίπου 10 ημέρες.

Μετά από αυτό το διάστημα, η από του στόματος δόση στεροειδών πρέπει να μειώνεται σταδιακά (για παράδειγμα από 2,5 mg πρεδνιζολόνης ή το ισοδύναμο κάθε μήνα) στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Σε πολλές περιπτώσεις, είναι δυνατόν να υποκατασταθεί πλήρως το από του στόματος στεροειδές με Butolir. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την απόσυρση των από του στόματος κορτικοστεροειδών, βλ. παράγραφο 4.4.

### **Κατανομή της δόσης και δυνατότητα ανάμιξης**

Το Butolir μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, ακετυλοκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή βρωμιούχου ιπρατροπίου. Το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.

Πίνακας συνιστώμενων δόσεων

Butolir 0,5 mg (0,25 mg / mL):

Δόση (mg)	Όγκος (mL)
0,25	1
0,5	2
0,75	3
1,0	4
1,5	6
2,0	8

Butolir 1 mg (0,5 mg /mL):

Δόση (mg)	Όγκος (mL)
0,25	-
0,5	1
0,75	-
1,0	2
1,5	3
2,0	4

Όπου απαιτείται ισχυρότερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, ειδικά σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική έκκριση βλέννας στους αεραγωγούς, συστήνεται η χορήγηση αυξημένης δόσης Butolir λόγω του χαμηλότερου κινδύνου συστηματικών επιδράσεων σε σύγκριση με τη συνδυασμένη αγωγή με από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή.

### **Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα-Κοκκύτης**

Σε βρέφη και παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, η συνήθης δόση είναι 2 mg εναιωρήματος βουδεσονίδης για εισπνοή με εκνεφωτή. Αυτή η δοσολογία μπορεί να χορηγηθεί εφάπαξ ή σε δύο δόσεις του 1 mg με χρονική διαφορά 30 λεπτών. Η δοσολογία μπορεί να επαναληφθεί κάθε 12 ώρες με μέγιστη διάρκεια τις 36 ώρες ή έως την κλινική βελτίωση.

### **Τρόπος χορήγησης**

Το Butolir θα πρέπει να χορηγείται με κατάλληλους εκνεφωτές.

### **Οδηγίες για την ορθή χρήση του Butolir**

Αφαιρέστε μία φύσιγγα από τις υπόλοιπες της ταινίας, ανακινήστε ελαφρώς και ανοίξτε την. Πιέστε αργά για να αδειάσετε το υγρό της φύσιγγας μέσα στη δεξαμενή του εκνεφωτή. Απορρίψτε την άδεια φύσιγγα και τοποθετήστε ξανά το καπάκι της δεξαμενής του εκνεφωτή.

Το Butolir θα πρέπει να χορηγείται με εκνεφωτή αερίου εφοδιασμένο με επιστόμιο ή κατάλληλη μάσκα προσώπου. Ο εκνεφωτής πρέπει να συνδέεται με συμπιεστή αέρος με επαρκή ρυθμό συμπίεσης (6 – 8 L / min) και όγκο πλήρωσης 2 – 4 mL.

**Σημείωση:** Είναι σημαντικό να συστηθεί στον ασθενή:

- Να διαβάζει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία του εκνεφωτή.

- Οι εκνεφωτές υπερήχων δεν είναι κατάλληλοι για τη χορήγηση του Butolir και συνεπώς δε συνιστώνται.
- Το Butolir μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, ακετυλοκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή βρωμιούχου ιπρατροπίου. Το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.
- Να ξεπλένει καλά το στόμα του με νερό μετά την εισπνοή για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.
- Να πλένει το πρόσωπό του με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου.
- Να καθαρίζει και να συντηρεί προσεκτικά τον εκνεφωτή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία βουδεσονίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση και σε ασθενείς με μυκητιασικές ή ιογενούς αιτιολογίας λοιμώξεις των αεραγωγών.

##### Ασθενείς μη εξαρτημένοι στα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται συνήθως εντός 10 ημερών. Σε ασθενείς με υπερέκκριση βλέννας στους βρόγχους μπορεί αρχικά να χορηγηθεί ένα βραχυχρόνιο (περίπου 2 εβδομάδων) πρόσθετο σχήμα κορτικοστεροειδών από το στόμα. Μετά το πέρας του θεραπευτικού σχήματος του από του στόματος φαρμάκου, το Butolir μπορεί μόνο του να είναι επαρκής θεραπεία.

##### Ασθενείς εξαρτημένοι στα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Κατά τη μετάταξη από τα από του στόματος κορτικοστεροειδή σε θεραπεία με Butolir, ο ασθενής πρέπει να είναι σε σχετικά σταθερή φάση. Στη συνέχεια δίνεται Butolir, σε συνδυασμό με τη δόση των από του στόματος στεροειδών, που ήδη χρησιμοποιείται, για περίπου 10 ημέρες. Μετά από αυτό το διάστημα, η από του στόματος δόση στεροειδών πρέπει να μειώνεται σταδιακά (για παράδειγμα από 2,5 mg πρεδνιζολόνης ή το ισοδύναμο κάθε μήνα) στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Σε πολλές περιπτώσεις, είναι δυνατόν να υποκατασταθεί πλήρως το από του στόματος στεροειδές με Butolir.

Κατά τη διάρκεια της μετάταξης από θεραπεία με από του στόματος κορτικοειδή σε Butolir, αναμένεται γενικά μειωμένη συστηματική δράση των στεροειδών, που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικών ή αρθρικών συμπτωμάτων όπως ρινίτιδα, έκζεμα, μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις. Για την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων θα πρέπει να εφαρμόζεται εξειδικευμένη θεραπεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις που εμφανίζονται συμπτώματα όπως κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, αυτά μπορούν να αποδοθούν σε γενική ανεπαρκή επίδραση των γλυκοκορτικοστεροειδών. Στις περιπτώσεις αυτές, κάποιες φορές, είναι αναγκαία η παροδική αύξηση της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων γλυκοκορτικοστεροειδών.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες μπορεί να συμβεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση επιδείνωση του συριγμού μετά τη χορήγηση. Εάν αυτό συμβεί, η θεραπεία με εισπνεόμενη

βουδεσονίδη πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής πρέπει να αξιολογηθεί και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο.

Ασθενείς στους οποίους απαιτείται υψηλής δόσης επείγουσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή παρατεταμένη θεραπεία στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί επίσης να βρίσκονται σε κίνδυνο διαταραχής της λειτουργίας των επινεφριδίων. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας όταν υποβληθούν σε έντονο στρες. Κατά τη διάρκεια περιόδων άγχους ή σε επιλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη επιπρόσθετη συστηματική θεραπεία με από του στόματος κορτικοστεροειδή.

Είναι πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων μετά τη χρήση κάποιου εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, ιδιαίτερα κατά τη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η εμφάνιση αυτών των επιδράσεων είναι πολύ λιγότερο πιθανή με την εισπνεόμενη θεραπεία, από ότι με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και τους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη, γλαύκωμα και πιο σπάνια μπορεί να εμφανισθεί μια σειρά από ψυχολογικές επιδράσεις και επιδράσεις στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά). Είναι σημαντικό, συνεπώς, η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να ρυθμίζεται στη μικρότερη δόση, στην οποία διατηρείται ο αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Το Butolir δεν προορίζεται για άμεση ανακούφιση των οξέων επεισοδίων του άσθματος, όπου απαιτείται η χορήγηση ενός εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Εάν οι ασθενείς θεωρούν αναποτελεσματική τη θεραπεία με το βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να αναζητήσουν τη συμβουλή του ιατρού τους. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της τακτικής θεραπείας τους, για παράδειγμα αύξηση της δόσης της εισπνεόμενης βουδεσονίδης ή προσθήκη ενός μακράς δράσης β-αγωνιστή, ή η χορήγηση ενός σχήματος με από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδές.

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία επηρεάζει την απέκκριση των κορτικοστεροειδών, προκαλώντας μικρότερο ρυθμό απέκκρισης και μεγαλύτερη συστηματική έκθεση. Εγρήγορη απαιτείται για πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ωστόσο, η κάθαρση πλάσματος μετά από μία ενδοφλέβια δόση βουδεσονίδης ήταν παρόμοια σε ασθενείς με κίρρωση και σε υγιή άτομα. Αυξημένη συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, λόγω του μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η κλινική σημασία αυτού του γεγονότος σε σχέση με τη θεραπεία με Butolir είναι άγνωστη, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για την εισπνεόμενη βουδεσονίδη, αλλά θα μπορούσαν να αναμένονται αυξήσεις στα επίπεδα της στο πλάσμα και συνεπώς αυξημένος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων CYP3A4 π.χ. ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, αναστολέων της HIV πρωτεάσης και προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. Συνεπώς, ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί έναντι του αυξημένου κινδύνου, και σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. Αυτό έχει περιορισμένη κλινική σημασία για βραχυπρόθεσμη (1 – 2 εβδομάδων) θεραπεία με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης θεραπείας.

Θα πρέπει να εξεταστεί επίσης το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουδεσονίδης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η δεξαμενή του εκνεφωτή θα πρέπει να καθαρίζεται μετά από κάθε χρήση. Πλύνετε τη δεξαμενή του εκνεφωτή και το επιστόμιο ή τη μάσκα προσώπου με ζεστό νερό χρησιμοποιώντας ένα ήπιο απορρυπαντικό. Ξεπλύνετε καλά και στεγνώστε συνδέοντας τον θάλαμο του εκνεφωτή με τον συμπιεστή ή την είσοδο αέρα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να συμβεί καντιντίαση του στόματος. Αυτή η μόλυνση μπορεί να χρειαστεί κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία και σε κάποιους ασθενείς μπορεί να κριθεί απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

### Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης των στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες. Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές ως προς το μέγεθος του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας μεταξύ της ίδιας τάξης των διαφόρων προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

### Διαταραχή όρασης

Διαταραχή στην όραση μπορεί να αναφερθεί με συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες διαταραχές της όρασης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ο ασθενής να παραπεμφθεί σε οφθαλμίατρο για αξιολόγηση πιθανών αιτιών που μπορεί να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως η Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (CSCR) που αναφέρθηκαν μετά τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

#### **Επίδραση στην ανάπτυξη**

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Εάν η ανάπτυξη επιβραδύνεται, η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου με στόχο τη μείωση της δόσης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, εάν είναι δυνατόν, στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται ο αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Τα οφέλη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή και ο πιθανός κίνδυνος καταστολής της ανάπτυξης πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί η παραπομπή του ασθενή σε ειδικό παιδίατρο για το αναπνευστικό σύστημα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης γίνεται κυρίως από το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων CYP3A4 π.χ. ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, αναστολέων της HIV πρωτεάσης και

προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2). Συνεπώς, ο συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, που σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. Εάν το Butolir συγχορηγείται με αντιμυκητιασικά φάρμακα (όπως η ιτρακοναζόλη και η κετοконаζόλη), το χρονικό διάστημα μεταξύ των θεραπειών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουδεσονίδης.

Περιορισμένα δεδομένα για αυτή την αλληλεπίδραση με υψηλές δόσεις εισπνεόμενης βουδεσονίδης, δείχνουν ότι μπορεί να προκύψουν αξιοσημείωτες αυξήσεις στα επίπεδα του πλάσματος (κατά μέσο όρο τέσσερις φορές), εάν η ιτρακοναζόλη, 200 mg μία φορά ημερησίως, χορηγηθεί ταυτόχρονα με εισπνεόμενη βουδεσονίδα (εφάπαξ δόση 1.000 µg).

Σε γυναίκες που λάμβαναν επίσης οιστρογόνα και αντισυλληπτικά στεροειδή έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ενισχυμένες επιδράσεις των κορτικοστεροειδών, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις με τη βουδεσονίδα και την ταυτόχρονη λήψη συνδυασμού χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικών.

Επειδή η λειτουργία των επινεφριδίων μπορεί να κατασταλεί, το τεστ διέγερσης με ACTH για τη διάγνωση της υποφυσιακής ανεπάρκειας μπορεί να δείξει ψευδή αποτελέσματα (χαμηλές τιμές).

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### **Κύηση**

Τα περισσότερα αποτελέσματα από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε παγκόσμιο επίπεδο δεν ήταν σε θέση να επιβεβαιώσουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών για το έμβρυο και το νεογνό από τη χρήση της εισπνεόμενης βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα γλυκοκορτικοστεροειδή προκαλούν δυσπλασίες (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανόν να έχει σχέση με τις συνιστώμενες δόσεις στους ανθρώπους, ωστόσο η θεραπεία με την εισπνεόμενη βουδεσονίδα πρέπει να αξιολογείται τακτικά και να διατηρείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Είναι σημαντικό τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα να ακολουθούν κατάλληλη θεραπεία του άσθματος κατά τη διάρκεια της κύησης. Όπως και με άλλα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, το όφελος χορήγησης της βουδεσονίδης για τη μητέρα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων για το βρέφος. Η θεραπεία με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή θα πρέπει να προτιμάται σε σχέση με τα από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή, λόγω των ασθενέστερων συστηματικών τους επιδράσεων στις δόσεις που απαιτούνται για την επίτευξη παρόμοιας δράσης στους πνεύμονες.

### **Θηλασμός**

Η βουδεσονίδα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, όταν το Butolir χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις δεν αναμένονται επιδράσεις στα παιδιά που θηλάζουν. Το Butolir μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Η θεραπεία συντήρησης με εισπνεόμενη βουδεσονίδα (200 ή 400 mcg δύο φορές ημερησίως) σε ασθματικές θηλάζουσες γυναίκες οδηγεί σε αμελητέα συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδα των βρεφών που θηλάζουν.



Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η εκτιμώμενη ημερήσια δόση στα νεογνά ήταν το 0,3% της ημερήσιας μητρικής δόσης και για τα δύο επίπεδα δόσης, και η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα σε βρέφη εκτιμήθηκε ότι ήταν το 1/600ο των συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα της μητέρας, υποθέτοντας πλήρη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα στα βρέφη. Οι συγκεντρώσεις βουδεσονίδης σε δείγματα βρεφικού πλάσματος ήταν όλες κάτω από το όριο του ποσοτικού προσδιορισμού.

Με βάση τα δεδομένα από εισπνεόμενη βουδεσονίδα και το γεγονός ότι η βουδεσονίδα εμφανίζει γραμμικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες εντός του θεραπευτικού δοσολογικού μεσοδιαστήματος μετά την ρινική, εισπνεόμενη, από του στόματος και από το ορθό χορήγηση, σε θεραπευτικές δόσεις βουδεσονίδης, η έκθεση του παιδιού που θηλάζει αναμένεται να είναι χαμηλή.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Butolir δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνοπτικός Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADR) ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC) και συχνότητα

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα, Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Άμεσες και όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας*, συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, της δερματίτιδας εξ επαφής, της κνίδωσης, του αγγειοιδήματος και των αναφυλακτικών αντιδράσεων
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	Σημάδια και συμπτώματα συστηματικών αντιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής των επινεφριδίων και της καθυστερημένης ανάπτυξης**
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Άγχος
		Κατάθλιψη

	Σπάνιες	Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
		Διαταραχές ύπνου
		Επιθετικότητα
		Διαταραχές της συμπεριφοράς (κυρίως στα παιδιά)
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Όχι συχνές	Τρόμος ***
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Καταρράκτης Θολή όραση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
	Μη γνωστές	Γλαύκωμα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Συχνές	Βήχας
		Βράγχος φωνής
		Ερεθισμός του λαιμού
	Σπάνιες	Βρογχόσπασμος Δυσφωνία Βράγχος φωνής ****
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Σπάνιες	Μώλωπες
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Όχι συχνές	Μυϊκός σπασμός

\* βλ. παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» για τον ερεθισμό του δέρματος του προσώπου

\*\* βλ. παρακάτω «Παιδιατρικός πληθυσμός»

\*\*\* με βάση τη συχνότητα που αναφέρθηκε κατά τις κλινικές μελέτες

\*\*\*\* σπάνια σε παιδιά

Με τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή ενδέχεται να παρουσιαστούν, περιστασιακά, σημεία ή συμπτώματα συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών γλυκοκορτικοστεροειδών, πιθανώς εξαρτώμενα από τη δόση, το χρόνο έκθεσης, την ταυτόχρονη και προηγούμενη έκθεση σε κορτικοστεροειδή και την ατομική ευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η καντιντίαση του στοματοφάρυγγα οφείλεται σε εναπόθεση φαρμάκου. Συστήνεται στους ασθενείς να ξεπλένουν το στόμα τους με νερό μετά από κάθε χορήγηση με σκοπό την μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτής.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες μπορεί να εμφανιστεί πολύ σπάνια παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε λήμμα 4.4).

Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου, ως παράδειγμα αντίδρασης υπερευαισθησίας, όταν χρησιμοποιείται ο εκνεφωτής με μάσκα προσώπου. Για να προληφθεί ο ερεθισμός, το δέρμα του προσώπου θα πρέπει να πλένεται μετά από τη χρήση της μάσκας.

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ο καταρράκτης αναφέρθηκε επίσης με συχνότητα «όχι συχνά» στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές με 13.119 ασθενείς υπό εισπνεόμενη βουδεσονίδη και 7.278 ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα του άγχους ήταν 0,52% με εισπνεόμενη βουδεσονίδη και 0,63% με εικονικό φάρμακο, ενώ η συχνότητα της κατάθλιψης ήταν 0,67% με εισπνεόμενη βουδεσονίδη και 1,15% με εικονικό φάρμακο.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Λόγω του κινδύνου της επιβράδυνσης της ανάπτυξης στον παιδιατρικό πληθυσμό, η ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Το Butolir περιέχει 0,1 mg/mL Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέος, το οποίο έχει δείξει ότι προκαλεί βρογχόσπασμο σε επίπεδα άνω του 1,2 mg/mL. Η οξεία υπερδοσολογία με Butolir, ακόμη και σε υπερβολικές δόσεις, δεν αναμένεται να είναι κλινικό πρόβλημα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοστεροειδή.

Κωδικός ATC: R03B A02

Η βουδεσονίδη είναι γλυκοκορτικοστεροειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση, με χαμηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από εκείνες που παρατηρούνται με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή.

### Τοπική αντιφλεγμονώδης δράση

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία του άσθματος δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις, όπως η αναστολή της απελευθέρωσης των μεσολαβητών της φλεγμονής και η αναστολή της ανοσολογικής απάντησης που υποκινείται από τις κυτοκίνες, είναι πιθανόν σημαντικές.

Μία κλινική μελέτη σε ασθματικούς ασθενείς που συνέκρινε την εισπνεόμενη και την από του στόματος χορηγούμενη βουδεσονίδη σε δόσεις υπολογισμένες έτσι ώστε να επιτευχθεί παρόμοια συστηματική βιοδιαθεσιμότητα έδειξε στατιστικά σημαντικές αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης βουδεσονίδης και όχι της από του στόματος χορηγούμενης βουδεσονίδης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Επομένως, το θεραπευτικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται όταν χορηγούνται οι συνήθεις δόσεις εισπνεόμενης βουδεσονίδης, εξηγείται κυρίως από την άμεση δράση της στο αναπνευστικό σύστημα.

Σε μία μελέτη πρόκλησης, η προφυλακτική θεραπεία με βουδεσονίδη για τέσσερις εβδομάδες

έχει δείξει μειωμένη βρογχική απόφραξη τόσο στις άμεσες όσο και στις καθυστερημένες ασθματικές αντιδράσεις.

### **Έναρξη της δράσης**

Μετά από μία εφάπαξ δόση βουδεσονίδης που εισπνέεται από το στόμα, και χορηγείται μέσω συσκευής εισπνοής ξηρής σκόνης, η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας επιτυγχάνεται μέσα σε λίγες ώρες. Μετά τη θεραπευτική χρήση της βουδεσονίδης που χορηγήθηκε από το στόμα μέσω συσκευής εισπνοής ξηρής σκόνης, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνεται η πνευμονική λειτουργία εντός 2 ημερών από την έναρξη της θεραπείας, αν και το μέγιστο όφελος μπορεί να μην επιτευχθεί για έως και 4 εβδομάδες.

### **Αντιδραστικότητα αεραγωγών**

Η βουδεσονίδη φάνηκε επίσης ότι ελαττώνει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών στην ισταμίνη και τη μεταχολίνη, σε υπερευαίσθητους ασθενείς.

### **Άσθμα προκαλούμενο από άσκηση**

Η θεραπεία με εισπνεόμενη βουδεσονίδη έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την πρόληψη του άσθματος που προκαλείται από άσκηση.

### **Σωματική ανάπτυξη**

Σε βραχυχρόνιες μελέτες παρατηρήθηκε μικρή και γενικά παροδική μείωση στην ανάπτυξη, η οποία συνήθως συμβαίνει εντός του πρώτου έτους θεραπείας. Μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή κατά μέσο όρο επιτυγχάνουν το αναμενόμενο ύψος τους ως ενήλικες. Ωστόσο, σε μία μελέτη, τα παιδιά που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία εισπνεόμενης βουδεσονίδης σε υψηλές δόσεις μέσω μίας συσκευής εισπνοής ξηρής σκόνης (400 mg ημερησίως) για έως και 6 χρόνια χωρίς τιτλοποίηση στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση βρέθηκαν κατά μέσο όρο να είναι 1,2 cm πιο κοντά ως ενήλικες σε σχέση με αυτά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο για την ίδια περίοδο.

Βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη τιτλοποίηση στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για την παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών.

### **Επίδραση στη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα**

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές με βουδεσονίδη σε μορφή κόνις για εισπνοή χορηγούμενη με συσκευή εισπνοών μετρούμενης δόσης, έδειξαν δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις στα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος και των ούρων. Στις συνιστώμενες δόσεις, η βουδεσονίδη σε μορφή κόνις για εισπνοή χορηγούμενη με συσκευή εισπνοών μετρούμενης δόσης, προκαλεί σημαντικά μικρότερη επίδραση στη λειτουργία των επινεφριδίων απ' ό,τι η πρεδνιζόνη 10 mg, όπως φάνηκε από μελέτες διέγερσης των επινεφριδίων μετά από χορήγηση ACTH.

## **Παιδιατρικός πληθυσμός**

### **Κλινικά - Ασθμα**

Η αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης έχει αξιολογηθεί σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών, και έχει αποδειχθεί πως η βουδεσονίδα είναι αποτελεσματική τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά ως ένα φάρμακο που χορηγείται μια ή δύο φορές την ημέρα για προφυλακτική θεραπεία του επίμονου άσθματος. Μερικά παραδείγματα αντιπροσωπευτικών μελετών δίνονται παρακάτω.

### **Κλινικά – Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα**

Μια σειρά από μελέτες σε παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα έχουν συγκρίνει τη βουδεσονίδα με εικονικό φάρμακο. Παραδείγματα αντιπροσωπευτικών μελετών για την αξιολόγηση της χρήσης της βουδεσονίδης για τη θεραπεία παιδιών με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα δίνονται παρακάτω.

### **Αποτελεσματικότητα σε παιδιά με ήπια έως μέτρια οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα**

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 87 παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 9 ετών), τα οποία εισήχθησαν στο νοσοκομείο με κλινική διάγνωση οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, πραγματοποιήθηκε για να διαπιστωθεί αν η βουδεσονίδα βελτιώνει τα συμπτώματα της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας ή μειώνει το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Δόθηκε μια αρχική δόση βουδεσονίδης (2 mg) ή εικονικού φαρμάκου, ακολουθούμενη είτε από βουδεσονίδα 1 mg είτε από εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες. Η βουδεσονίδα βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τη βαθμολογία της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας σε 12 και 24 ώρες και σε 2 ώρες σε ασθενείς με αρχική βαθμολογία των συμπτωμάτων οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας πάνω από το 3. Υπήρχε επίσης μείωση της διάρκειας παραμονής κατά 33%.

### **Αποτελεσματικότητα σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα**

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης και του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας σε 83 βρέφη και παιδιά (ηλικίας 6 μηνών έως 8 ετών) τα οποία εισήχθησαν στο νοσοκομείο για οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε βουδεσονίδα 2 mg είτε εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες για μέγιστη διάρκεια έως 36 ώρες ή μέχρι την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Η συνολική βαθμολογία των συμπτωμάτων οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας εκτιμήθηκε στις 0, 2, 6, 12, 24, 36 και 48 ώρες μετά την αρχική δόση. Στις 2 ώρες, τόσο η βουδεσονίδα όσο και οι ομάδες του εικονικού φαρμάκου είχαν παρόμοια βελτίωση στη βαθμολογία των συμπτωμάτων της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Στις 6 ώρες, η βαθμολογία των συμπτωμάτων της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας στην ομάδα της βουδεσονίδης ήταν στατιστικώς σημαντικά βελτιωμένη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και η βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν ομοίως εμφανής στις 12 και τις 24 ώρες.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση**

Σε ενήλικες, η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά τη χορήγηση εναιωρήματος βουδεσονίδης για εισπνοή μέσω εκνεφωτή αερίου είναι περίπου το 15% της ονομαστικής δόσης

(nominal dose), και το 40-70% της εισπνεόμενης δόσης από τους ασθενείς. Ένα μικρό κλάσμα από το φάρμακο που διατίθεται συστηματικά προέρχεται από το φάρμακο που καταπίνεται. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που παρατηρείται περίπου 10 με 30 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής με εκνεφωτή μιας εφάπαξ δόσης 2 mg είναι περίπου 4 nmol/L.

### **Κατανομή**

Ο όγκος κατανομής της βουδεσονίδης είναι περίπου 3 L/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 85-90%.

### **Βιομετασχηματισμός**

Η βουδεσονίδα υφίσταται εκτεταμένου βαθμού ( $\approx 90\%$ ) μεταβολισμό κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ σε μεταβολίτες με ασθενή γλυκοκορτικοστεροειδική δραστηριότητα. Η γλυκοκορτικοστεροειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών, δηλαδή της 6β-υδρόξυ-βουδεσονίδης και της 16α-υδρόξυ-πρεδνιζολόνης, είναι μικρότερη από το 1% της δραστηριότητας της βουδεσονίδης. Η βουδεσονίδα απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού και διασπάται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4, μιας υποομάδας του κυτοχρώματος P450.

### **Αποβολή**

Οι μεταβολίτες της βουδεσονίδης απεκκρίνονται αμετάβλητοι ή σε συζευγμένη μορφή κυρίως από τους νεφρούς. Δεν έχει ανιχνευθεί στα ούρα αμετάβλητη βουδεσονίδα. Η βουδεσονίδα έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 L /min) σε υγιείς ενήλικες και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βουδεσονίδης στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κυμαίνεται μεταξύ 2-3 ωρών.

### **Γραμμικότητα**

Η κινητική της βουδεσονίδης είναι δόσοεξαρτώμενη στις κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μία μελέτη, τα 100 mg κετοκοναζόλης που ελήφθησαν δύο φορές ημερησίως, αύξησαν κατά μέσο όρο 7,8 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα της συγχρηγούμενης από του στόματος βουδεσονίδης (εφάπαξ δόση των 10 mg). Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή για την εισπνεόμενη βουδεσονίδα, αλλά θα μπορούσαν να αναμένονται σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα του πλάσματος.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η συστηματική κάθαρση της βουδεσονίδης είναι περίπου 0,5 L /min σε παιδιά ηλικίας 4 έως 6 ετών με άσθμα. Η κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους των παιδιών είναι περίπου 50% μεγαλύτερη από αυτή των ενηλίκων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βουδεσονίδης μετά την εισπνοή σε παιδιά με άσθμα είναι περίπου 2,3 ώρες. Περίπου ο ίδιος χρόνος ισχύει και στους υγιείς ενήλικες. Σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4 – 6 ετών, η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά τη χορήγηση εναιωρήματος βουδεσονίδης για εισπνοή με εκνεφωτή αερίου είναι περίπου το 6% της ονομαστικής δόσης (nominal dose) και το 26% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική διαθεσιμότητα στα παιδιά είναι περίπου το ήμισυ αυτής των υγιών ενηλίκων. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που παρατηρείται περίπου σε 20 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής με εκνεφωτή δόσης 1 mg, σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4 – 6 ετών, είναι περίπου 2,4 nmol/ L. Η γραφική απεικόνιση (Cmax και AUC) της βουδεσονίδης μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 1 mg με εισπνοή με εκνεφωτή σε παιδιά ηλικίας 4 – 6 ετών είναι συγκρίσιμη με

αυτή των υγιών ενηλίκων στους οποίους χορηγήθηκε η ίδια εισπνεόμενη δόση με το ίδιο σύστημα εκνεφωτή.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ενδείξεις ιδιαίτερου κινδύνου για τον άνθρωπο στη θεραπευτική κλίμακα δόσεων βασισμένες σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, γενετοξικότητας και καρκινογένεσης.

Τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βουδεσονίδης, έχουν προκαλέσει τερατογόνες δράσεις σε ζώα, μεταξύ των οποίων λυκόστομα και δυσπλασίες του σκελετού. Παρόμοιες επιδράσεις είναι απίθανο να συμβούν στους ανθρώπους στα συνιστώμενα επίπεδα δόσεων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέος  
Χλωριούχο νάτριο  
Πολυσορβικό 80  
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ  
Κιτρικό νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Butolig μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, ακετυλοκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή βρωμιούχου ιπρατροπίου.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

Να χρησιμοποιείται μέσα σε 3 μήνες μετά το άνοιγμα του φακέλου αλουμινίου. Οι φύσιγγες πρέπει να φυλάσσονται στο εξωτερικό κουτί και το φάκελο αλουμινίου, για να προστατεύονται από το φως.

Εάν έχει χρησιμοποιηθεί μόνο ένα μέρος του εναιωρήματος, το υπόλοιπο εναιώρημα δεν είναι αποστειρωμένο και θα πρέπει να απορριφθεί αμέσως.

Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα της φύσιγγας.

Βλέπε παράγραφο 6.4.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. Φυλάσσετε τις φύσιγγες στο εξωτερικό κουτί και το φάκελο αλουμινίου, σε όρθια θέση, για να προστατεύονται από το φως και την ψύξη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φύσιγγες από πολυαιθυλένιο. Η κάθε φύσιγγα περιέχει 2 mL εναιωρήματος. Η συσκευασία

περιέχει ταινίες των 5 φυσίγγων σε ένα φάκελο αλουμινίου.  
Συσκευασίες των 40 και 50 φυσιγγων είναι διαθέσιμες.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.  
Για μία μόνο χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο εναιώρημα.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
21<sup>ο</sup> χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,  
14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα,  
T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

12/2018