

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORTAİR 0.5 mg/ml nebulizasyon için tek dozluk inhalasyon süspansiyonu içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

2 ml'lik her tek dozluk plastik CORTAİR 0.5 mg/ml nebulizasyon için tek dozluk inhalasyon süspansiyonu içeren flakonda:

Budesonid.....1.0 mg bulunur (1 ml'de 0.5 mg budesonid).

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....17 mg

Sodyum sitrat.....1 mg

Disodyum edetat.....0.2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Steril nebulizer süspansiyon

Plastikten yapılmış tek dozluk flakonlarda beyaz-beyazımsı süspansiyon

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antiinflamatuvar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır. KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CORTAİR dozu, hastanın durumuna göre değişiklik gösterir ve astım kontrolü sağlandıktan sonra en düşük idame dozuna ayarlanmalıdır.

Uygulama günde bir veya iki kerede olabilir. Günde tek doz uygulaması, günlük 0.25–1 mg dozlar içindir.

## **Önerilen başlangıç dozu:**

### **Bronşiyal astımda**

**Erişkinler:** Günlük toplam doz 1-2mg'dır.

**6 aylık ve daha büyük çocuklar:** Günlük toplam doz 0.25-0.5 mg'dır. Oral glukokortikosteroid kullanan hastalarda daha yüksek bir başlangıç dozu, örn. günde toplam 1 mg düşünülebilir.

## **İdame tedavisi:**

Astım kontrolü sağlandıktan sonra, dozun etkili en düşük idame dozuna ayarlanması önemlidir.

## **İdame dozu doz aralığı**

### **Erişkinler/yaşlılar:**

Toplam günlük doz 0.5-4 mg'dır. Çok ciddi vakalarda doz arttırılabilir.

### **6 aylık ve daha büyük çocuklar:**

Toplam günlük doz 0.25 – 2 mg'dır.

## **Günde tek doz uygulaması**

Günlük tek doz uygulaması, idame dozu günde 0.25 ila 1 mg olan hem erişkin hem de çocuk hastalarda düşünülebilir. Günde tek doz uygulaması gerek kortikosteroid olmayan tedavi uygulanmış hastalarda gerekse inhale glukokortikosteroidlerle iyi kontrol edilen hastalarda başlatılabilir. Doz sabah veya akşam uygulanabilir. Eğer astımın kötüleşmesi söz konusu olursa doz arttırılmalı ve gerektiği şekilde gün içine yayılacak şekilde bölünmelidir.

## **Etkinin başlaması**

CORTAİR uygulamasını takiben, tedavinin başlamasından sonraki 3 gün içinde astım kontrolünde artış oluşabilir, ancak en fazla yarar 2-4 haftada sağlanır.

## **Oral glukokortikosteroid idamesindeki hastalar**

CORTAİR, astım kontrolünde azalmaya yol açmadan ya da daha iyi bir kontrol sağlayarak, oral glukokortikosteroidlerin dozunun belirgin olarak azaltılmasına veya oral kortikosteroidlerin inhale glukokortikosteroid (CORTAİR) ile değiştirilmesine olanak sağlayabilir.

Oral steroidlerden CORTAİR'a geçiş başlatıldığında, hasta nispeten stabil bir fazda olmalıdır. Başlangıçta yüksek dozda CORTAİR, hastanın alışkın olduğu oral glukokortikosteroid idame dozu ile birlikte aynı zamanda kullanılmalıdır. Bir hafta kadar sonra, oral doz yavaş yavaş (rneğin her ay 2.5 miligram prednizolon ya da eşdeğeri düzeyinde azaltılarak) düşürülebileceği en düşük doza indirilmelidir. Oral dozun yavaş bir oranda kesilmesi kuvvetle önerilir. Pek çok hastada oral glukokortikosteroidin yerini CORTAİR'ın tamamen alması mümkündür.

Oral dozun kesilmesi sırasında idameye ya da akciğer fonksiyonlarında gelişmeye rağmen bazı hastalar sistemik kortikosteroid eksikliği semptomu yaşayabilirler örn. eklem ve/veya adale ağrıları, halsizlik ve depresyon gibi. Böyle hastalara CORTAİR ile devam etmeleri ğtlenmeli, ancak adrenal yetersizliği oluşması bakımından dikkatle izlenmelidir. Adrenal yetersizlik oluşursa, sistemik kortikosteroid dozu geçici olarak yükseltilmeli ve oral dozun kesilmesi daha da yavaşlatılmalıdır. Stres ya da şiddetli astım nöbetinde, geçiş dönemindeki hastalara sistemik kortikosteroid tedavisi eklenmesi gerekli olabilir.

### **Glukokortikosteroid kullanmayan hastalarda**

Terapötik etkiye genellikle 10 gün içinde ulaşılır. Bronşlarında aşırı mukus sekresyonu olan hastalara, başlangıçta kısa süreli olarak (yaklaşık 2 hafta) oral yoldan ek kortikosteroid rejimi uygulanabilir. Oral ilaç krnden sonra, CORTAİR'ın tek başına yeterli bir tedavi olması beklenir.

### **Doz bölünmesi ve karıştırılabilirlik**

CORTAİR %0.9 sodyum klorür (salin) ve terbutalin, salbutamol, fenoterol, asetilsistein, sodyum kromoglikat veya ipratropium için nebülizasyon zelteleri ile karıştırılabilir. Karışım 30 dakika içinde kullanılmalıdır.

Tek dozluk ünitelerin 2 ml olan içeriğinin yarısı kullanılarak doz ayarlaması yapılabilir. Tek dozluk flakon bir çizgi ile işaretlenmiştir. Bu izgi, tek dozluk flakon baş aşağı tutulduğunda 1 mL hacmi gösterir. Sadece 1 ml kullanılacaksa, sıvı yüzey işaret çizgisine ulaşana kadar içeriği boşaltınız. Açılmış tek dozluk flakonlar 12 saat içinde kullanılmalıdır. Lütfen flakon içeriğinin sadece yarısının kullanılması durumunda arta kalan hacmin steril olmadığına dikkat ediniz.

**Tablo 1 Doz tablosu**

Doz (mg)	CORTAİR hacmi	
	0.25 mg/ml	0.5 mg/ml
0.25	1 ml*	-
0.5	2 ml	-
0.75	3 ml	-
1	-	2 ml
1.5	-	3 ml
2	-	4 ml

\*2 mL'lik toplam hacime ulaşmak için %0.9'luk sodyum klorür (salin) solüsyonu ilave edilmelidir.

**CORTAİR'in doğru kullanımı için talimatlar:**

CORTAİR uygun ağız parçası veya yüz maskesi yerleştirilmiş jet nebulizer yardımıyla inhale edilir. Nebülizer yeterli hava akışına (5-8 L/dak.) sahip hava kompresörüne bağlanmalıdır ve dolun hacmi 2-4 mL olmalıdır.

**Not:** Hastayı aşağıdaki hususlarda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhalerin beraberinde ambalajda bulunan hasta kullanma talimatını ve kullanım talimatını dikkatlice okuması gerektiği
- Ultrasonik nebulizerlerin CORTAİR uygulaması için uygun olmadığı ve bu nedenle önerilmediği
- CORTAİR %0.9 sodyum klorür (salin) ve terbutalin, salbutamol, fenoterol, asetilsistein, sodyum kromoglikat veya ipratropium için nebulizasyon çözeltileri ile karıştırılabilir. Karışım 30 dakika içinde kullanılmalıdır.
- Ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini en aza indirmek için reçete edilen dozu inhale ettikten sonra ağızını suyla çalkalaması gerektiği
- İritasyonu önlemek için yüz maskesini kullandıktan sonra cildini su ile yıkaması gerektiği
- Nebülizeri üreticinin belirttiği şekilde yeterli derecede temizlemesi ve muhafaza etmesi gerektiği

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma kortikosteroidlerin eliminasyonunu 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 için CORTAİR ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir; ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

6 aylık ve daha büyük çocuklarda belirtilen dozlarda kullanılmalıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Budesonid ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

Aktif veya sessiz seyreden akciğer tüberkülozlu hastalarda ve solunum yollarında fungal ya da viral enfeksiyonu olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

CORTAİR, kısa etkili bronkodilatörlerin gerektiği akut astım nöbetlerinde hızlı bir rahatlama sağlamak amacıyla kullanılmamalıdır. Eğer hasta kısa etkili bronkodilatör tedavisini etkisiz buluyorsa, ya da normalden daha fazla inhalasyon gerekiyorsa, bir sağlık kurumuna başvurulmalıdır. Bu tür durumlarda, anti-inflamatuvar tedavinin artırılması, örneğin inhalasyon yoluyla kullanılan budesonid dozunun yükseltilmesi ya da oral yoldan glukokortikosteroid kürüne başlanması gerekli olabilir.

Oral steroid tedavisinden geçen hastalar belli bir süre boyunca böbrek üstü bezi yetmezliği riski taşıyabileceğinden bu hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Yüksek doz acil kortikosteroid tedavisine gereksinim duyan hastalar veya inhale kortikosteroidlerle önerilen en yüksek dozda uzun süreli tedavi gören hastalar da risk altında olabilir. Bu hastalar ciddi stres altında kaldıklarında böbrek üstü bezi yetmezliği bulgu ve semptomlarını gösterebilirler. Stres veya elektif cerrahi dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid desteği verilmesi gerekebilir.

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.

Oral tedaviden CORTAİR tedavisine geçilmesi sırasında, rinit, egzema ve kas ve eklem ağrısı gibi alerjik ya da artiritik semptomların görülmesine neden olabilen genellikle daha düşük sistemik steroid etkiler görülür. Bu tür durumlar için spesifik tedavi başlatılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma kortikosteroidlerin eliminasyonunu 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 CORTAİR ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir; ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

*İn vivo* çalışmalar ketokonazol ve itrakonazolün (CYP3A4 aktivitesinin karaciğer ve barsak mukozasındaki inhibitörleri, ayrıca bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) oral yolla verilmesi budesonidin sistemik maruziyetinde artışa neden olabilir. Bu durumun klinik olarak önemi kısa süreli (1-2 haftalık) tedavide sınırlıdır, ancak uzun süreli tedavide göz önüne alınmalıdır. Ketokonazol ve itrakonazol ya da diğer potent CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu mümkün değilse, etkileşen ilaçların uygulamaları arasında mümkün olan en uzun zaman aralığı bırakılmalıdır. Budesonid dozunun azaltılması da düşünülmelidir.

Budesonidin insandaki uzun süreli lokal ve sistemik etkileri tam olarak bilinmemektedir. Tüm inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidlerle, özellikle de uzun süreler için reçetelenen yüksek dozlarda, sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlerdekine oranla çok daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler arasında, Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal baskılanma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom yer almaktadır. Dolayısıyla, dozun, astım kontrolünün sağlandığı en düşük etkili idame dozunda tutulması önemlidir.

Hekimler, herhangi bir yoldan kortikosteroid tedavisi gören çocukların büyümesini yakından izlemeli ve kortikosteroid tedavisi ile astım kontrolünün yararlarını, büyümenin olası baskılanmasına karşı değerlendirmelidir. 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, kortikosteroid tedavisinin sağladığı fayda ile kıyaslanmalıdır. Ek olarak hastanın, pediyatrik solunum hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermekte ani bir artış ile birlikte paradoksik paradoksikal bronkospazm görülebilir. Şiddetli bir reaksiyon ortaya çıkarsa, tedavi yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedavi başlatılmalıdır.

Nebülizatör haznesi her kullanımdan sonra temizlenmelidir. Nebülizatör haznesi ve ağız parçası veya yüz maskesi sıcak su ve yumuşak bir deterjan ile yıkanmalıdır. İyiye durulanmalı ve nebülizatör haznesi kompresöre ya da hava girişine bağlanarak kurutulmalıdır.

CORTAİR sodyum içermektedir; ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmez.

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

Budesonidin astım tedavisinde kullanılan herhangi bir ilaçla etkileşimi gözlenmemiştir. Budesonidin metabolizması öncelikle, sitokrom P450 alt sınıfından, CYP3A4 tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu enzimin inhibitörleri, örn. ketokonazol ve itrakonazol, budesonidin sistemik maruziyetini arttırabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Önerilen dozlarda, simetidin oral yoldan alınan budesonidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi hafif, ancak klinik açıdan önemsizdir.

#### **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.

##### **Gebelik dönemi**

Kapsamlı prospektif epidemiyolojik çalışmalar ve dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyim, gebelik döneminde inhale budesonidin fetüs/yeni doğan sağlığı üzerinde bir advers etkisini işaret etmemektedir.

Diğer ilaçlarda olduğu gibi, budesonidin de gebelik döneminde kullanılması annedeki yararları ile fetüs üzerindeki risklerin karşılaştırılmasını gerektirir. İnhalasyonluk glukokortikosteroidler, benzer pulmoner cevaplara ulaşmak için gerekli oral glukokortikosteroidlere oranla daha düşük sistemik etkileri nedeniyle göz önüne alınmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak CORTAİR'in terapötik dozlarında emzirilen çocuk üzerinde etkisi olması beklenmez. CORTAİR laktasyon döneminde kullanılabilir.

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

CORTAİR, araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik deneyler, literatür kayıtları ve pazarlama sonrası deneyimlere göre aşağıdaki yan etkiler görülebilir:

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:



Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Orofarenkste candida enfeksiyonu

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Adrenal baskılanma ve çocuklar ile adolesanlarda büyüme geriliği dahil sistemik kortikosteroidlerin bulgu ve belirtileri

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, sinirlilik, huzursuzluk, depresyon, davranış bozuklukları

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Glokom, katarakt

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

Yaygın: Boğazda iritasyon, ses boğuklaşması\*, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, disfoni, ses boğuklaşması\*

\* Çocuklarda seyrek görülür.

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

Seyrek: Deride morarma

Orofarenkste candida enfeksiyonu riskindeki artış ilacın birikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastaya her doz uygulanmasından sonra ağızını su ile yıkamasının tavsiye edilmesi riski minimum düzeye indirilecektir.

İnhalasyon yoluyla kullanılan ilaçlar, etki mekanizması bilinmemekle birlikte, nadiren bronkospazma yol açabilir.

İnhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidlerde, özellikle de uzun süreler için reçetelenen yüksek dozlarda, sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlerdekine oranla çok daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler arasında, adrenal baskılanma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom yer almaktadır. Etki muhtemelen doza, maruziyet süresine, eşzamanlı ve daha önceki steroid maruziyetine ve bireysel duyarlılığa bağlıdır.

Nebülizatörün yüz maskesi ile kullanıldığı bazı hastalarda, yüz cildinde iritasyon görülmüştür. Yüz derisindeki iritasyonun önlenmesi amacıyla, maskenin kullanılmasından sonra hasta yüzünü su ile yıkamalıdır.

#### 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**

Çok yüksek dozlarda olsa bile, akut CORTAİR ile doz aşımının klinik açıdan sorun oluşturması beklenmez.

### **5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar (inhalantlar)

ATC kodu: R03BA02

Budesonid, güçlü lokal anti- inflamatuvar etkiye sahip bir glukokortikosteroiddir.

### **Topikal anti-inflamatuvar etki**

Glukokortikosteroidlerin astım tedavisindeki etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Enflamatuvar mediyatörlerin salgılanması ve sitokinlerce yönlendirilen immün yanıtların inhibisyonları gibi T-hücreleri, eizonofiller ve mast hücrelerini kapsayan antienflamatuvar etkiler muhtemelen önemlidir. Glukokortikosteroid reseptör afinitelerine göre, budesonidin aktivitesi, prednizolondan yaklaşık 15 kat fazladır.

Astımlı hastalarda inhalasyon ve oral yoldan kullanılan budesonidin benzer plazma konsantrasyonlarında karşılaştırıldığı gibi 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. Alışılmış dozlarda inhalasyon yoluyla kullanılan budesonidin etkisi, büyük oranda solunum yolları üzerindeki doğrudan etkisi ile açıklanabilir.

Budesonid hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan provokasyon çalışmalarında, antianaflaktik ve antienflamatuvar etki göstermiş, hem erken hem de geç alerjik reaksiyonlarda bronşiyal obstrüksiyonu azaltmıştır.

### **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 günde bir veya iki kez uygulanan budesonid tedavisi, egzersizle ortaya çıkan bronkokonstrüksiyonun önlenmesinde etkili olmuştur.

Budesonidin, hiperaktif hastalarda solunum yollarının histamin ve metakoline olan reaktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

### **Büyüme**

Uzun süreli çalışmalar, inhale budesonid ile tedavi edilen çocuk ve ergenlerde yetişkin hedef boyuna sonuçta ulaşıldığını göstermiştir. Ancak büyümede başlangıçta küçük ancak çabuk geçen bir azalma (yaklaşık 1 cm) gözlenmiştir. Bu genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkmaktadır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

#### Emilim:

Yetişkinlerde budesonidin jet nebulizer ile uygulanmasını takiben sistemik yararlanım nominal dozun yaklaşık %15'i ve hastaya ulaşan dozun %40 ile %70'i arasındadır. Sistemik yararlanımdaki ilacın küçük bir kısmı yutulan ilaçtan ileri gelmektedir.

2 mg'lık tek dozun nebulizer ile verilmeye başlamasından sonraki 10 ila 30 dakika içerisinde maksimum plazma konsantrasyonu olan yaklaşık 4 nmol/litre'ye ulaşılır.

#### Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine ortalama %85-90 oranında bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Budesonid, karaciğerde yüksek oranda ( $\approx$  %90) ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. En önemli metabolitleri olan 6 $\beta$ -hidroksibudesonid ve 16 $\alpha$ -hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi, budesonidin aktivitesinin %1'inden azdır. Budesonid metabolizması temel olarak sitokrom P450'nin alt sınıfı olan CYP3A4 aracılığıyla olur.

#### Eliminasyon:

Budesonidin metabolitleri, aynen ya da konjuge edilerek, böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişime uğramamış halde budesonid yoktur. 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.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma kortikosteroidlerin eliminasyonunu 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 CORTAİR ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir, ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

### Çocuklar:

4-6 yaş arası astımlı hastalarda, jet nebulizer (Pari Master kompresörlü Pari LC Jet Plus) ile inhalasyonu takiben nebulizör ile uygulanan budesonidin sistemik yararlanımı nominal dozun %6'sı ve hastaya ulaşan dozun yaklaşık %26'sı olmaktadır. Çocuklardaki sistemik yararlanım sağlıklı gönüllülerdeki yaklaşık yarısıdır. 4-6 yaş astımlı çocuklarda nebulizasyonun başlamasından 20 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonu oluşur ve değeri 1 mg doz için yaklaşık 2.4 nmol/L'dir.

Budesonidin 4-6 yaş arası astımlı çocuklardaki sistemik klerensi 0.5 L/dak'dır. Klerens kg vücut ağırlığı başına yetişkinlerde olduğundan %50 fazladır. İnhalasyon sonrasında budesonidin terminal yarılanma ömrü astımlı çocuklarda yaklaşık 2.3 saattir. Bu sağlıklı yetişkinlerde neredeyse aynıdır.

4-6 yaş çocuklarda nebulizasyonla tek doz 1 mg budesonid uygulaması ( $C_{max}$  ve AUC), sağlıklı yetişkinlerde aynı nebulize sistem ile aynı doz verildiğindeki durum ile benzerdir.

### **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, örn. 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.

Altı değişik test sisteminde incelenen budesonidin mutajenik ya da klastojenik etkisi saptanmamıştır.

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 yürütölen 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**

Disodyum edetat

Sodyum klorür

Polisorbat 80

Sitrik asit (anhidr)

Sodyum sitrat

Enjeksiyonluk su

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur. Geimliliğin kanıtlandığı rnleri “4.2 Pozoloji ve uygulama Şekli” bölümünde bulabilirsiniz.

## **6.3. Raf mr**

Raf mr 24 aydır.

Açılan flakonların içeriği 12 saat içinde kullanılmalıdır. Flakon içeriğinin yarısının kullanılması durumunda arta kalan kısmın steril kalmayacağına lütfen dikkat ediniz.

Koruyucu folyo zarfı açılmış flakonlar 3 ay içerisinde kullanılmalıdır.

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

Dik konumda ve ışıktan korunarak muhafaza edilmelidir. 25°C'nin altında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

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

Ambalaj LD-polietilenden yapılmış tek dozluk flakonlardır (BFS). Her flakon 2 ml süspansiyon içerir. Tek dozluk flakon bir çizgi ile iŐaretlenmiŐtir. Bu izgi flakon baş aŐaęı tutulduğunda 1 mL'lik hacmi gösterir.

Ambalaj boyutu, 20 adet 2 mL'lik tek dozluk flakondur.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No: 3/2

Çankaya/ANKARA

Tel: (0312) 427 435 57-58

Faks: (0312) 427 43 59

**8. RUHSAT NUMARASI**

2016/861

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

İlk ruhsat tarihi: 28.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**