

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

**CORTAIR**

**0.5 mg/ml**

suspencija za raspršivanje

*budesonid*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Budesonid, 0.5 mg/ml. Svaka ampula od 2 mL sadrži 1 mg budesonida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sterilna suspencija za raspršivanje. Suspencija bijele do skoro bijele boje u jednodoznoj LDPE bočici.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

CORTAIR suspencija za raspršivanje sadrži potentan, nehalogenovani kortikosteroid, budesonid, koji se koristi kod bronhijalne astme, kod pacijenata kod kojih primjena inhalera pod pritiskom ili formulacija sa suhim praškom ne daje zadovoljavajuće rezultate ili nije odgovarajuća.

CORTAIR suspencija za raspršivanje, također se koristi kod novorođenčadi i djece koja boluju od krupa (akutna virusna infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta poznata i kao virusni laringotraheobronhitis ili subglotisni laringitis) kod kojih je indikovana hospitalizacija.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dozu lijeka CORTAIR treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta.

Raspored doziranja: Doza koju pacijent primi varira u zavisnosti od opreme koja se koristi za inhaliranje. Vrijeme inhaliranja i isporučena doza zavise od brzine protoka, zapremine komore inhalatora i zapremine punjenja. Preporučuje se brzina protoka vazduha kroz opremu za inhaliranje od 6-8 litara po minutu. Odgovarajuća zapremina punjenja za većinu inhalatora je 2-4 mL. Doziranje lijeka CORTAIR treba prilagoditi individualnim potrebama. Kako bi se održala dobra kontrola astme dozu treba podesiti na najmanju potrebnu dozu. Najveću dozu (2 mg dnevno) za djecu do 12 godina treba razmotriti samo kod djece sa teškim oblikom astme tokom ograničenog perioda.

##### **Bronhijalna astma Početak terapije**

##### **Početak liječenja**

Tokom perioda teške astme i tokom smanjenja ili ukidanja terapije oralnim glukokortikoidima, preporučeno doziranje za CORTAIR je:

Odrasli (uključujući stariju populaciju): uobičajeno 1-2 mg dva puta dnevno. Kod teških slučajeva doza može biti povećana.

##### **Pedijatrijska populacija**

Djeca od 12 godina i starija: doziranje kao kod odraslih.

Djeca od 3 mjeseca do 12 godina: 0.5 - 1 mg dva puta dnevno.

##### **Terapija održavanja**

Doza održavanja treba da bude individualno podešena i svedena na najmanju dozu koja omogućava održavanje pacijenta bez simptoma bolesti.

Odrasli (uključujući stariju populaciju, i djecu od 12 godina i stariju): 0.5 - 1 mg dva puta dnevno.

### **Pedijatrijska populacija**

Djeca od 3 mjeseca do 12 godina: 0.25 - 0.5mg dva puta dnevno.

### **Pacijenti na terapiji održavanja oralnim kortikosteroidima**

Primjena CORTAIR suspenzije za raspršivanje, otvara mogućnost zamjene i značajnog smanjenja doze oralnih kortikosteroida tokom terapije održavanja astme pod kontrolom. Kada se započne proces prebacivanja pacijenta sa oralnih kortikosteroida na CORTAIR suspenziju za raspršivanje, pacijent treba da bude u relativno stabilnom stanju. Visoka doza lijeka CORTAIR suspenzija za raspršivanje, daje se u kombinaciji sa prethodno 10 dana primjenjivanom dozom oralnog kortikosteroida. Nakon toga dozu oralnih kortikosteroida treba postepeno smanjivati (npr. za 2,5 mg prednizolona ili ekvivalent svakog mjeseca), do najniže moguće doze. U mnogim slučajevima moguće je u potpunosti zamijeniti oralni kortikosteroid lijekom CORTAIR suspenzija za raspršivanje. Za detaljnije informacije o ukidanju oralnih kortikosteroida, vidjeti dio 4.4.

### **Podjela doze i miješanje**

CORTAIR suspenzija za raspršivanje, može se miješati sa fiziološkim rastvorom i rastvorima za inhaliranje terbutalina, salbutamola, fenoterola, acetilcisteina, kromoglicinske kiseline i ipratropijumbromida. Pripremljenu mješavinu treba upotrijebiti u roku od 30 minuta.

Tabela preporučenog doziranja:

CORTAIR; suspenzija za raspršivanje; 0.5 mg (0.25 mg/mL)

Doza (mg)	Zapremina (mL)
0.25	-
0.5	1
0.75	-
1.0	2
1.5	3
2.0	4

Kod pacijenata kod kojih je poželjan pojačan terapijski efekat, posebno kod pacijenata kod kojih nema velike sekrecije mukusa u disajnim putevima, preporučuje se povećanje doze lijeka CORTAIR, suspenzija za raspršivanje, a ne kombinovana terapija sa oralnim kortikosteroidima, zbog nižeg rizika od sistemskih neželjenih reakcija.

### **Krup**

Kod dojenčadi i djece koja boluju od krupa, uobičajena doza je 2 mg inhalacionog budesonida. Doza se daje odjednom ili podijeljeno po 1 mg na 30 minuta. Doziranje se može ponoviti na svakih 12 sati do maksimalno 36 sati, ili do kliničkog poboljšanja.

### **Način primjene**

CORTAIR suspenzija za raspršivanje treba davati iz odgovarajućih inhalatora.

### **Uputstvo za ispravnu upotrebu CORTAIR suspenzije za raspršivanje:**

Ampulu treba odvojiti iz stripa, lagano promućkati i otvoriti uvijanjem jezička. Sadržaj ampule treba lagano istisnuti u posudu inhalatora. Praznu ampulu treba baciti, a vrh posude za inhaliranje vratiti na mjesto.

CORTAIR treba davati preko mlaznog inhalatora opremljenog usnikom i odgovarajućom maskom za lice. Inhalator treba spojiti na kompresor zraka s odgovarajućim protokom zraka (6-8 L / min), a volumen punjenja treba biti 2-4 ml.

CORTAIR suspenzija za raspršivanje se inhalira pomoću aparata - mlaznog inhaliranja (inhalator) opremljenog nastavkom za usta ili odgovarajućom maskom za lice. Inhalator treba povezati sa kompresorom zraka sa adekvatnim protokom zraka (6-8 L/min), a volumen punjenja bi trebalo da bude 2-4 mL.

**Napomena:** Važno je uputiti pacijenta na slijedeće:

- Da pažljivo pročita uputstvo za lijek koji se nalazi u pakovanju svakog inhalatora.
- Da ultrazvučni inhalatori nisu pogodni za primjenu CORTAIR suspenzije za raspršivanje, te da se ne preporučuju.
- Da se CORTAIR suspenzija za raspršivanje može miješati sa 0.9 % fiziološkim rastvorom i rastvorima za inhalaciju terbutalina, salbutamola, fenoterola, acetilcisteina, kromoglicinske kiseline i ipratropijum-bromida. Pripremljenu mješavinu treba upotrijebiti u roku od 30 minuta.
- Da usta isperu vodom poslije inhalacije propisane doze kako bi se na minimum sveo rizik od orofaringealnog zapaljenja.
- Da vodom operu lice poslije korištenja maske kako bi se izbjegla iritacija.
- Da na adekvatan način čiste i održavaju inhalator prema uputstvu proizvođača.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Posebna pažnja potrebna je kod pacijenata sa aktivnom ili pulmonalnom tuberkulozom u stanju mirovanja, kao i kod pacijenata sa gljivičnom ili virusnom infekcijom disajnih puteva.

Pacijenti koji nisu zavisni od steroida: Terapijski efekat se obično postiže nakon 10 dana. Kod pacijenata sa velikom sekrecijom mukusa u bronhijama, inicijalno se može dati kratkotrajna (oko 2 sedmice) dodatna terapija oralnim kortikosteroidima. Nakon primjene oralnog lijeka dovoljna je samo terapija CORTAIR suspenzijom za raspršivanje.

Pacijenti zavisni od steroida: Prilikom prelaska sa oralnih kortikosteroida na terapiju CORTAIR suspenzijom za raspršivanje, pacijent treba da je u relativno stabilnoj fazi. CORTAIR suspenzija za raspršivanje daje se zajedno sa prethodno korištenom dozom steroida tokom 10 dana.

Nakon toga dozu oralnih steroida treba postepeno smanjivati (npr. za 2.5 mg prednizolona ili ekvivalent svakog mjeseca), do najniže moguće doze. U mnogim slučajevima moguće je u potpunosti zamijeniti oralni kortikosteroid CORTAIR suspenzijom za raspršivanje.

Tokom prelaska sa oralne terapije na CORTAIR suspenziju za raspršivanje, pacijenti mogu da osjete posljedice generalnog sniženja koncentracije sistemskih kortikosteroida, koje mogu da dovedu do pojave alergijskih reakcija ili simptoma artritisa poput rinitisa, ekcema, bola u mišićima i zglobovima. U ovim slučajevima treba primijeniti simptomatsko liječenje. Ako se, kod rijetkih slučajeva jave, umor, glavobolja, mučnina, i povraćanje, generalno se može sumnjati na neadekvatan efekat kortikosteroida. U ovim slučajevima privremeno povećanje oralne doze kortikosteroida može biti neophodno.

Kao i kod druge inhalacione terapije, paradoksalni bronhospazam praćen otežanim disanjem može da nastane odmah nakon primjene lijeka. Ako se pojavi ova reakcija, treba odmah prekinuti davanje inhalacionog budesonida, ponovo razmotriti tok liječenja i uvesti terapiju drugim lijekovima ukoliko je neophodno.

Pacijenti kojima treba hitna terapija visokim dozama kortikosteroida ili produženo liječenje najvećim preporučenim dozama oralnih kortikosteroida mogu biti pod rizikom od adrenalne supresije. Ovi pacijenti mogu pokazivati znake i simptome adrenalne insuficijencije prilikom izlaganja jakom stresu. Treba razmotriti dodatak sistemskih kortikosteroida tokom perioda stresa ili hirurške intervencije.

Do sistemskog djelovanja može doći prilikom inhalacione terapije bilo kojim kortikosteroidom, posebno

ukoliko su propisane visoke doze tokom dužeg perioda. Manja je vjerovatnoća pojave sistemskog djelovanja prilikom inhalacione primjene u odnosu na oralnu terapiju. Moguće sistemsko djelovanje uključuje Kušingov sindrom, Kušingoidne crte, adrenalnu supresiju, usporeni rast kod djece i adolescenata, smanjenje gustine kostiju, kataraktu, glaukom i u rjeđim slučajevima, niz psiholoških i bihevioralnih efekata uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju (posebno kod djece). Zato je važno da se doza inhalacionih glukokortikoida titrira do najniže doze kojom se postiže efektivna kontrola astme.

CORTAIR suspenzija za raspršivanje nije namijenjena za ublažavanje akutnih epizoda astme kada treba primijeniti inhalacione bronhodilatatore brzog djelovanja. Kod pacijenata kod kojih terapija inhalacionim bronhodilatatorima brzog djelovanja ne daje rezultate, ili im je potreban veći broj inhalacija nego obično, treba zatražiti medicinsku pomoć. U ovim situacijama treba razmotriti postojanje potrebe za povećanjem redovne terapije, npr. najveće doze inhalacionog budesonida ili dodatak dugodjelujućih beta-agonista, ili oralni glukokortikosteroid.

Smanjena funkcija jetre može da utiče na smanjenu mogućnost eliminacije kortikosteroida, prouzrokujući smanjenje brzine eliminacije i veću sistemsku izloženost. Treba uzeti u obzir moguće sistemske neželjene reakcije.

Pri intravenskoj primjeni budesonida, plazma klirens je bio sličan kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata sa cirozom jetre. Nakon peroralne primjene lijeka, kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom jetre povećana je sistemka bioraspodjelivost budesonida, zbog umanjenog efekta prvog prolaza kroz jetru, odnosno smanjene metaboličke funkcije jetre. Klinička relevantnost ovih podataka na utjecaj terapije lijekom CORTAIR suspenzija za raspršivanje nije potvrđena pošto nema podataka sa inhalacionom primjenom budesonida. Međutim, u ovakvim slučajevima može se očekivati povećanje koncentracije lijeka u plazmi, a samim tim i povećan rizik od sistemskih neželjenih reakcija.

Prilikom istovremene primjene terapije budesonida sa CYP3A inhibitorima, npr. ketokonazolom, itrakonazolom, inhibitorima HIV proteaze i proizvodima koji sadrže kobicistat očekuje se povećan rizik od pojave sistemskih neželjenih reakcija kortikosteroida. Stoga, ovu kombinaciju treba izbjegavati, osim ako korist iste prevazilazi povećani rizik, u tom slučaju, kod pacijenata treba biti praćeno ispoljavanje sistemskih neželjenih reakcija kortikosteroida. Ovo su ograničeni klinički podaci o kratkotrajnom liječenju (1-2 sedmice) sa itrakonazolom, ketokonazolom ili drugim lijekovima koji snažno inhibiraju aktivnost enzima CYP3A, ali to treba uzeti u obzir tokom dugotrajnog liječenja.

Također, treba uzeti u obzir i smanjenje doze budesonida (vidjeti dio 4.5).

Komoru inhalatora treba čistiti poslije svake inhalacije. Komoru inhalatora i nastavak ili masku za usta treba oprati toplom vodom i blagim deterdžentom. Dobro obrisati i osušiti povezivanjem inhalatora na kompresor ili dovod zraka.

Prilikom terapije inhalacionim kortikosteroidima može se pojaviti oralna kandidijaza. Ova infekcija može zahtijevati odgovarajuću antifungalnu terapiju, dok kod nekih pacijenata može biti potreban prekid terapije (vidjeti dio 4.2).

#### Pneumonija kod pacijenata sa HOBP

Povećanje incidence pneumonije, uključujući i pneumonije koje zahtijevaju hospitalizaciju, je primijećeno kod pacijenata sa HOBP koji su primali inhalacione kortikosteroide. Postoje određeni dokazi da sa povećanjem doze kortikosteroida dolazi do povećanja rizika od pneumonije ali ovo nije u potpunosti dokazano u svim studijama.

Ne postoje definitivni klinički dokazi o postojanju značajne razlike u veličini rizika od pneumonije unutar klase inhalacionih kortikosteroida.

Ljekari trebaju biti oprezni od mogućnost razvoja pneumonije kod pacijenata sa HOBP pošto su kliničke karakteristike ovih infekcija slične simptomima egzacerbacija HOBP.

Faktori rizika pneumonije kod pacijenata sa HOBP uključuju trenutno pušački status, starije životno doba, nizak indeks tjelesne težine (BMI) i tešku HOBP.

### Poremećaj vida

Poremećaji vida mogu se javiti prilikom sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida. Ukoliko pacijent ima simptome kao što je zamagljen vid ili druge poremećaje vida, treba razmotriti za upućivanje pacijenta kod oftalmologa kako bi se utvrdilo da li pacijent ima kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti, kao što je centralna serozna hiororetinopatija (eng. CSCR) a koji se mogu pojaviti nakon upotrebe sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

### **Pedijatrijska populacija**

#### **Uticaj na rast**

Preporučuje se kontinuirano praćenje dinamike rasta kod djece koji u terapiji dugo koriste inhalacione kortikosteroide. Ukoliko je rast usporen treba izvršiti reevaluaciju terapije sa ciljem smanjenja doze inhalacionih kortikosteroida do najniže doze kojom se postiže efektivna kontrola astme. Prednost vezana za upotrebu kortikosteroida u dječjem uzrastu mora se analizirati u svjetlu mogućeg rizika za nastanak poremećaja rasta. Pored toga, treba razmotriti i mogućnost upućivanja pacijenta pulmologu specijalisti za pedijatrijsku populaciju.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Metabolizam budesonida primarno se odvija putem CYP3A4. Istovremena primjena sa inhibitorima aktivnosti enzima CYP3A, npr. ketokonazol i itraconazol, inhibitori enzima HIV proteaza i lijekovima koji sadrže kobicistat očekuje se da povećaju rizik od ispoljavanja sistemskih neželjenih reakcija (vidjeti dio 4.4. i dio 5.2).

Kombinaciju lijeka CORTAIR sa potentnim inhibitorima aktivnosti CYP3A enzima treba izbjegavati, osim ako korist terapije prevazilazi povećan rizik ispoljavanja sistemskih neželjenih reakcija, u tom slučaju, treba pratiti pojavu ovih neželjenih reakcija kod pacijenata. Ako se lijek CORTAIR istovremeno primjenjuje sa antimikoticima (kao što su itraconazol ili ketokonazol), period između uzimanja ovih lijekova mora biti što moguće duži. Treba razmotriti smanjenje doze budesonida.

Ograničeni podaci o ovoj vrsti interakcije za visoke doze inhaliranog budesonida ukazuju na značajno povećanje koncentracija u plazmi (prosječno 4 puta) kada se itraconazol, 200 mg jednom dnevno primjeni istovremeno sa inhalacionim budesonidom (pojedinačna doza od 1000 mikrograma).

Primijećene su povećane koncentracije u plazmi i pojačan efekat kortikosteroida kod žena na istovremenoj terapiji estrogenima i kontraceptivnim steroidima, ali nije primijećen efekat prilikom istovremene primjene budesonida i niskih doza oralnih kontraceptiva.

Pošto adrenalna funkcija može biti smanjena, ACTH stimulacioni test za dijagnostifikovanje pituitarne insuficijencije može dati netačne rezultate (niske vrijednosti).

### **Pedijatrijska populacija**

Studije o interakcijama sprovedene su samo na odraslima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Podaci iz velike prospektivne epidemiološke studije i postmarketinškog iskustva iz cijelog svijeta ukazuju da primjena inhalacionog budesonida tokom trudnoće nema neželjenih reakcija na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Studije na životinjama pokazale su da glukokortikoidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Nije vjerovatno da je ovo relevantno kod ljudi prilikom primjene preporučenih doza, ali terapiju treba redovno procjenjivati i održavati na najmanjoj efektivnoj dozi. Kao i prilikom primjene drugih lijekova tokom primjene budesonida u trudnoći važno je razmotriti odnos koristi za majku naspram rizika za fetus.

Treba dati prednost inhalacionim glukokortikoidima u odnosu na oralne glukokortikoide zbog manjih sistemskih efekata koje pokazuju pri dozama neophodnim za ostvarivanje sličnog pulmonalnog

odgovora.

## Dojenje

Budesonid se izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama CORTAIR suspenzije za raspršivanje očekuju se efekti na dojenčadi. CORTAIR suspenzija za raspršivanje može se koristiti u periodu dojenja.

Terapija održavanja inhalacionim budesonidom (200 ili 400 mikrograma dva puta dnevno) kod dojilja koje imaju astmu rezultirao je zanemarljivom sistemskom izloženošću budesonidu kod dojenčadi.

U farmakokinetičkim studijama, procijenjena dnevna doza za novorođenčad bila je 0,3% dnevne doze majke za obe dozne jačine, a prosječna koncentracija plazme kod novorođenčadi bila je procijenjena na 1/600 koncentracije u plazmi majke, uzevši u obzir kompletnu oralnu bioraspodjivost kod novorođenčadi. Koncentracije budesonida u plazmi novorođenčadi bile su manje od limita kvantifikacije.

Na osnovu podataka izvedenih iz inhalacione primjene budesonida i činjenice da budesonid pokazuje linearne PK osobine u okviru terapijskih intervala doza poslije nazalne, inhalacione, oralne i rektalne primjene, pri terapijskim dozama budesonida, očekuje se da će izloženost dojenčadi biti mala.

### 4.7 Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

CORTAIR suspenzija za raspršivanje nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

### Neželjene reakcije

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Navedene definicije odnose se na incidencu neželjenih reakcija: Frekvencije su definisane na slijedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); neuobičajeno ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ).

Tabela 1 Neželjeni efekti po sistemima organa i frekvenciji

Sistem organa	Frekvencija	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Često	Orofaringealna kandidijaza Pneumonija (kod pacijenata sa HOBP)
Poremećaji imunološkog sistema	Rijetko	Trenutne i odložene reakcije hipersenzitivnosti* uključujući osip, kontaktni dermatitis, urtikarija, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Rijetko	Znaci i simptomi sistemskih kortikosteroidnih efekata, uključujući adrenalnu supresiju i usporeni rast**
Psihijatrijski poremećaji	Neuobičajeno	Anksioznost Depresija
	Rijetko	Psihomotorna hiperaktivnost
		Poremećaji spavanja
		Agresija
Promjene u ponašanju (predominantno kod djece)		
Poremećaji nervnog sistema	Neuobičajeno	Tremor***
Poremećaji vida	Neuobičajeno	Katarakta Zamagljen vid, (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	Glaukom
	Respiratorni, torakalni i	Često

medijastinalni poremećaji	Rijetko	Promuklost
		Iritacija grla
		Bronhospazam
		Disfonija
		Promuklost****
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Neuobičajeno	Grčevi mišića

\*vidjeti u nastavku Opis odabranih neželjenih reakcija; iritacija kože lica

\*\* vidjeti u nastavku Pedijatrijska populacija

\*\*\* na osnovu frekvencije prijavljivanja tokom kliničkih studija

\*\*\*\*rijetko kod djece

Povremeno, znaci i simptomi neželjenih reakcija sistemskih glukokortikosteroida se mogu javiti prilikom inhalacione primjene glukokortikosteroida, što vjerovatno zavisi od doze, dužine izloženosti, istovremene ili prethodne izloženosti kortikosteroidima kao i od individualne osjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcija kandidate u orofarinksu nastaje zbog taloženja lijekova, pa je neophodno da pacijent, poslije svake primjene lijeka, ispere usta vodom i tako smanji rizik.

Kao i kod drugih lijekova koji se primjenjuju putem inhalacije, u vrlo rijetkim slučajevima može se pojaviti paradoksalni bronhospazam (vidjeti dio 4.4).

Iritacija kože lica, kao primjer hipersenzitivne reakcije, opisana je u nekim slučajevima kada je korišten inhalator sa maskom za lice. Da bi se ovo spriječilo, lice treba oprati poslije svake upotrebe maske.

U placebo kontrolisanim studijama, katarakta je također prijavljivana kao neuobičajena neželjena reakcija u placebo grupi.

Kliničke studije sa 13119 pacijenata na inhalacionim budesonidu i 7278 pacijenata na placebo su spojene u cjelinu. Učestalost anksioznosti je bila 0,52% za pacijente na inhalacionim budesonidu i 0,63% za pacijente na placebo. Učestalost depresije je bila 0,67% za pacijente na inhalacionim budesonidu i 1,15% za pacijente na placebo.

### Pedijatrijska populacija

Zbog rizika od usporenog rasta kod pedijatrijske populacije, treba pratiti rast kako je opisano u dijelu 4.4.

### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

CORTAIR suspenzija za raspršivanje sadrži 0,1 mg/mL dinatrijum-edetata za koji je pokazano da uzrokuje bronhokonstrikciju pri koncentracijama većim od 1,2 mg/mL. Kod akutnog predoziranja CORTAIR suspenzijom za raspršivanje, čak i u vrlo visokim dozama, ne očekuju se bilo kakvi klinički problemi.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lijekovi koji se primjenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva. Glukokortikoidi. ATC šifra: R03B A02

Budesonid je glukokortikosteroid sa visokim lokalnim antiinflamatornim dejstvom, sa manjom incidencom i ozbiljnošću neželjenih reakcija od onih koji se mogu primijetiti kod oralnih kortikosteroida.

#### **Površinsko antiinflamatorni efekat:**

Precizan mehanizam dejstva glukokortikosteroida u liječenju astme nije u potpunosti shvaćen. Antiinflamatorni efekat lijeka uslijed inhibicije oslobađanja medijatora inflamacije, kao i inhibicije imunološke reakcije posredovane citokinima je vjerovatno od značaja.

U kliničkoj studiji kod astmatičara, u kojoj je poređen oralni budesonid, u dozama proračunatim da imaju sličnu sistemsku bioraspoloživost, pokazana je statistički značajna efikasnost inhalacionog, ali ne oralnog budesonida u poređenju sa placebo. Terapeutski efekat konvencionalnih doza inhalacionog budesonida se može objasniti direktnim dejstvom na respiratorni trakt.

U studiji provokacije prethodna terapija budesonidom tokom 4 sedmice pokazala je smanjenje bronhijalne konstrikcije, kako kod trenutnih, tako i kod odloženih astmatičnih reakcija.

#### **Početak djelovanja**

Nakon jedne doze inhalacionog budesonida (prašak za inhalaciju), poboljšanje plućne funkcije se postiže nakon nekoliko sati. Nakon terapijske doze inhalacionog budesonida (prašak za inhalaciju), poboljšanje plućne funkcije se očekuje 2 dana nakon početka terapije, mada se maksimalni efekat postiže nakon 4 sedmice.

#### **Reakcije disajnih puteva**

Pokazano je da budesonid smanjuje reakciju disajnih puteva na histamin i metaholin kod preosjetljivih pacijenata.

#### **Astma izazvana fizičkim naporom**

Terapija budesonidom putem inhalacije je efikasna u sprječavanju astme izazvane naporom.

#### **Rast**

U kratkoročnim studijama primijećeno je malo i uglavnom prolazno smanjenje rasta, koje se obično dešava tokom prve godine liječenja. Podaci iz dugoročnih neintervencijskih studija upućuju da djeca i adolescenti liječeni inhalacionim kortikosteroidima u prosjeku dostižu očekivanu visinu kao odrasle osobe. Međutim, u jednoj studiji, kod djece koja su bila liječena visokim dozama inhaliranog budesonida (u vidu praška za inhalaciju u dozi od 400mikrograma dnevno) u trajanju do 6 godina i bez titracije do najniže efektivne doze, ustanovljen je niži rast u odraslom dobu za prosječno 1,2 cm u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo tokom istog perioda vremena. Vidjeti dio 4.4 za titraciju do najniže efektivne doze i za praćenje rasta kod djece.

#### **Uticaj na koncentraciju kortizola u plazmi**

Kod zdravih dobrovoljaca ustanovljena je direktna veza između primijenjene doze lijeka CORTAIR

Turbuhaler i koncentracije kortizola u krvi i urinu. Na osnovu rezultata ACTH testa, zaključeno je da je uticaj preporučenih doza lijeka CORTAIR Turbuhaler na funkciju nadbubrežnih žlijezda manji nego kada se primjenjuje 10 mg prednizona.

### **Pedijatrijska populacija Klinička-astma**

Efikasnost CORTAIR suspenzije za raspršivanje ocijenjena je u velikom broju studija i pokazano je da je CORTAIR suspenzija za raspršivanje efektivna u profilaktičkoj terapiji perzistentne astme, kako kod odraslih, tako i kod djece pri doziranju jednom ili dva puta dnevno. Neki primjeri reprezentativnih studija dati su u nastavku teksta.

### **Klinički-krup**

U velikom broju studija sprovedenih kod djece sa krupom izvršeno je poređenje CORTAIR suspenzije za raspršivanje sa placebo. U nastavku su dati primjeri reprezentativnih studija za procjenu primjene CORTAIR suspenzije za raspršivanje terapiji krupa kod djece.

### **Efikasnost kod djece koja boluju od blagog ili umjerenog krupa**

Sprovedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana studija na 87 djece (uzrasta 7 mjeseci do 9 godina) primljenih na bolničko liječenje sa kliničkom dijagnozom krupa sa ciljem utvrđivanja da li CORTAIR suspenzija za raspršivanje olakšava skor simptome krupa ili skraćuje vrijeme provedeno na bolničkom liječenju. Data je inicijalna doza CORTAIR suspenzije za raspršivanje (2mg) ili placebo, a zatim CORTAIR suspenzija za raspršivanje 1 mg ili placebo svakih 12 sati. CORTAIR suspenzija za raspršivanje dala je statistički značajno poboljšanje skor krupa u 12-om i 24-om satu i u drugom satu kod pacijenata sa inicijalnim skorom simptoma krupa iznad 3. Smanjenje vremena trajanja bolničkog liječenja bilo je 33%.

### **Efikasnost kod djece koja boluju od umjerenog ili teškog krupa**

Sprovedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana studija efikasnosti CORTAIR suspenzije za raspršivanje i placebo u liječenju krupa na 83 novorođenčadi i djece (uzrasta 6 mjeseci do 8 godina) za poređenje hospitalizovanih sa dijagnozom krupa. Pacijenti su primili dozu CORTAIR suspenzije za raspršivanje 2mg ili placebo svakih 12 sati do ukupno 36 sati kada su otpušteni sa bolničkog liječenja. Ukupni skor simptoma krupa procjenjivan na 0, 2, 6, 12, 24, 36 i 48 sati poslije inicijalne doze. U drugom satu i grupa koja je primila CORTAIR suspenziju za raspršivanje i placebo pokazala je isto poboljšanje skora simptoma krupa, nije bilo statistički značajne razlike među grupama. Do šestog sata grupa na terapiji CORTAIR suspenzijom za raspršivanje pokazala je statistički značajno poboljšanje skora simptoma krupa u poređenju sa placebo grupom, ovo poboljšanje u odnosu na placebo grupu bilo je isto tako evidentirano i u 12- om i 24-om satu.

## **5.2 Farmakokinetički podaci**

### **Apsorpcija**

Sistemska raspoloživost, nakon inhalacije pomoću mlaznog inhalatora, je također približno 15% od nominalne doze, i 40% do 70% od isporučene doze od čega mala frakcija dolazi od progutanog lijeka. Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi se dostiže u roku od oko 10 do 30 minuta poslije primjene lijeka i približno je 4 nmol/L poslije primjene doze od 2 mg.

### **Distribucija**

Volumen distribucije je približno 3 L/kg. Vezivanje za proteine plazme je približno 85-90%.

### **Biotransformacija**

Budesonid prolazi ekstenzivan (približno 90%) metabolizam prvog prolaska kroz jetru i metaboliše se do metabolita sa niskom glukokortikosteroidnom aktivnošću. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6β-hidroksibudesonida i 16α-hidroksiprednizolona, je manja od 1% aktivnosti budesonida. Metabolizam budesonida primarno se odvija preko enzima CYP3A4 iz familije citohroma P450.

## Eliminacija

Metaboliti budesonida izlučuju se kao takvi ili u vidu konjugata uglavnom preko bubrega. U urinu nije detektovan nepromijenjeni budesonid. Budesonid ima visok sistemski klirens (približno 1,2 L/min) kod zdravih odraslih osoba, a terminalno poluvrijeme eliminacije budesonida poslije intravenskog doziranja iznosi prosječno 2-3 sata.

## Linearnost

Kinetika budesonida proporcionalna je dozi u klinički relevantnim dozama.

U studiji, u kojoj su pacijenti istovremeno uzimali 100 mg ketokonazla, dva puta dnevno, primijećeno je povećanje koncentracije oralnog budesonida (jedna doza od 10 mg) u prosjeku 7,8 puta. Informacije o ovoj interakciji nedostaju za inhalacioni budesonid, ali povećanje koncentracije u plazmi treba očekivati.

## Pedijatrijska populacija:

Kod astmatične djece starosti od 4-6 godina budesonid ima sistemski klirens od približno 0,5 L/min. Po 1 kg tjelesne težine djeca imaju klirens, koji je približno 50% veći od klirensa kod odraslih. Terminalno poluvrijeme eliminacije budesonida poslije inhalacije je približno 2,3 sata kod djece koja imaju astmu. Slična vrijednost je i kod zdravih odraslih osoba. Ovo je približno isto kao i kod zdravih odraslih osoba. Kod djece koja imaju astmu uzrasta od 4 do 6 godina, plućna distribucija budesonida, primijenjenog u obliku suspenzije za inhaliranje putem inhalatora, je 6% nominalne doze, a sistemski raspoloživost budesonida nakon inhalacije pomoću mlaznog raspršivača (Pari LC Jet Plus sa Pari Master kompresorom) je približno 6% od nominalne doze i 26% od isporučene doze. Sistemski raspoloživost kod djece je približno za polovinu manja od raspoloživosti kod zdravih odraslih osoba.

Kod djece koja imaju astmu uzrasta 4-6 godina, maksimalna koncentracija lijeka u plazmi nastaje u toku 20 minuta poslije početka primjene CORTAIR suspenzije za raspršivanje i približno je 2,4 nmol/L poslije doze od 1 mg. Ekspozicija (C<sub>max</sub> i AUC) budesonida nakon primjene pojedinačne doze od 1 mg suspenzije za inhaliranje djeci uzrasta od 4 do 6 godina komparabilna je onoj kod zdravih odraslih koji su dobili istu isporučenu dozu istim sistemom za inhaliranje.

### 5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Akutna toksičnost budesonida je mala i istog je reda i tipa kao i kod ispitivanih referentnih glukokortikosteroida (beklometazon dipropionat, fluocinolon acetonid).

Rezultati subakutnih i hroničnih studija toksičnosti su pokazali da su sistemski efekti budesonida manje ozbiljni, ili slični nakon primjene drugih glukokortikosteroida (npr. Porast tjelesne težine i atrofija limfnog tkiva i adrenalnog korteksa).

Povećana incidenca moždanog glioma kod mužjaka pacova, u studiji karcinogenosti, nije mogla biti potvrđena u ponovljenoj studiji u kojoj se incidenca nije razlikovala među grupama na aktivnoj terapiji (budesonid, prednizolon, triamcinolon acetonid) i kontrolnih grupa.

Promjene u tkivu jetre (primarne hepatocelularne neoplazme), pronađene kod mužjaka pacova u originalnoj studiji karcinogenosti, pronađene su i u ponovljenoj studiji, kao i kod referentnih glukokortikosteroida. Ova dejstva su vezana za receptore i predstavljaju klasni efekat.

Postojeća klinička iskustva ne pokazuju da budesonid, ni drugi steroidi, izazivaju razvoj moždanih glioma ili primarnih hepatocelularnih neoplazmi kod ljudi.

Reproduktivne studije na životinjama, pokazale su da kortikosteroidi poput budesonida izazivaju malformacije (rascijepljeno nepce, skeletne malformacije). Međutim, eksperimentalni rezultati na životinjama u preporučenim dozama ne izgledaju relevantni za ljude.

Studije na životinjama su pokazale da prekomjerna doza prenatalnih glukokortikosteroida, povećava

rizik intrauterinog usporenja rasta, kardiovaskularnog oboljenja kod odraslih i trajne promjene u koncentraciji steroidnih receptora, promjene u neurotransmiterima i ponašanju pri dozama koje su niže od teratogenih.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Dinatrijum-edetat  
Natrijum-hlorid  
Polisorbat 80  
Limunska kiselina bezvodna  
Natrijum-citrat  
Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok upotrebe**

24 mjeseca  
Rok upotrebe poslije otvaranja omotnice folije je 3 mjeseca.  
Rok upotrebe nakon otvaranja bočice je 12 sati.

Ukoliko se iskoristi samo 1 mL suspenzije ostatak zapremine lijeka više nije sterilan i treba ga odmah ukloniti. Vidjeti dio 6.4.

### **6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, čuvati u omotnici od folije zaštićen od svjetlosti.  
Ampule treba čuvati u uspravnom položaju i treba ih zaštititi od zamrzavanja.

### **6.5 Priroda i sadržaj pakovanja**

20 jednodoznih LDPE bočica, jediničnog volumena 2ml, je pakovano u hermetički zatvorene omotnice od aluminijske folije (4 omotnice od aluminijske folije, svaka sadrži 5 bočica s jednom dozom od 2ml), u kartonskoj kutiji.

### **6.6 Posebne mjere opreza za odlaganje i rukovanje lijeka**

Nema posebnih zahtjeva za odlaganje.  
Vidjeti dio 4.2.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Söğütözü Mah. 2177. Cad. No:10 B/49  
Çankaya/ANKARA/TURKEY

### **Proizvođač gotovog lijeka**

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi Karaağaç Mah. Fatih Blv. No:38  
Kapaklı/TEKİRDAĞ/TURKEY

### **Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Tuzla-Farm d.o.o.  
Rudarska 71, 75000 Tuzla,  
Bosna i Hercegovina

**Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:**  
04-07.3-1-5603/20 od 26.03.2021.