

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PULBİEN 0,5 mg/mL nebulizasyon süspansiyonu
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

2 mL'lik her tek dozluk PULBİEN flakonunda:
Budesonid.....1 mg bulunur (1 mL'de 0,5 mg budesonid).

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril nebulizasyon için inhalasyon süspansiyonu.
Plastikten yapılmış tek dozluk flakonlarda beyaz opak renkte süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antienflamatuvar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır. KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez. PULBİEN ayrıca hastanede yatış gerektiren, krup hastalığına sahip bebek ve çocukların kullanımı için önerilmektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

PULBİEN 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 1-2 mg'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

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

Oral glukokortikosteroid idamesindeki hastalar

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

Oral steroidlerden PULBİEN'e geçiş başlatıldığında, hasta nispeten stabil bir fazda olmalıdır. Başlangıçta yüksek dozda PULBİEN, hastanın alışkın olduğu oral glukokortikosteroid idame dozu ile birlikte aynı zamanda kullanılmalıdır. Bir hafta kadar sonra, oral doz yavaş yavaş (örneğin 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 PULBİEN'in 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 PULBİEN ile devam etmeleri öğütlenmeli, 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.

Doz bölünmesi ve karıştırılabilirlik

PULBIEN, %0,9 sodyum klorür (salin) ve terbutalin, salbutamol, fenoterol, asetilsistein, sodyum kromoglikat veya ipratropium için nebulizasyon çözeltileri ile karıştırılabilir. Karışım 30 dakika içinde kullanılmalıdır.

Açılmış tek dozluk flakonu şaşıde, ışıktan koruyarak muhafaza ediniz. Açılmış tek dozluk flakonlar 12 saat içinde kullanılmalıdır. Lütfen sadece 1 mL kullanıldığında arta kalan hacmin steril olmadığına dikkat ediniz.

Tablo 1 Doz tablosu

Doz (mg)	PULBIEN 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 hacme ulaşmak için % 0,9'luk sodyum klorür (salin) solüsyonu ilave edilmelidir.

Krupta

Kruplu bebekler ve çocuklarda normal doz 2 mg nebulize edilmiş budesoniddir. Bu doz tek bir uygulama verilebilir ya da 30 dakikalık bir ara ile 1 mg'lık iki doz halinde verilebilir. Dozlama maksimum 36 saatte dek ya da klinik iyileşme sağlanana dek her 12 saatte bir tekrarlanabilir.

PULBIEN'in doğru kullanımı için talimatlar:

PULBIEN uygun ağız parçası veya yüz maskesi yerleştirilmiş jet nebulizatör yardımıyla inhale edilir. Nebulizatör yeterli hava akışına (6-8 L/dak) sahip hava kompresörüne bağlanmalıdır ve dolum hacmi 2-4 mL olmalıdır.

Not: Hastayı aşağıdaki hususlarda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhalelerin beraberinde ambalajda bulunan hasta kullanma talimatını ve kullanım talimatını dikkatlice okuması gerektiği
- PULBIEN %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 ağzını suyla çalkalaması gerektiği
- İritasyonu önlemek için yüz maskesini kullandıktan sonra yüz cildini su ile yıkaması gerektiği

- Ultrasonik nebulizatörlerin PULBİEN uygulaması için uygun olmadığı ve bu nedenle önerilmediği
- Nebulizatörü 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 PULBİEN 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.

Geriatrik 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.

Non steroid bağımlı hastalar: Terapötik etkiye genellikle 10 gün içinde erişir. Bronşlarında aşırı mukus sekresyonu olan hastalarda, başlangıçta kısa bir süre (yaklaşık 2 hafta) ilave oral kortikosteroid rejimi verilebilir. Oral ilaç alım süresinden sonra PULBİEN tek başına yeterli tedaviyi sağlamalıdır.

Steroid bağımlı hastalar: Oral kortikosteroidten PULBİEN tedavisine geçildiğinde hasta nispeten stabil fazda olmalıdır. Önceden kullanılan oral steroid doz ile kombinasyon halinde verilmesi yaklaşık 10 gündür. Bundan sonra oral steroid dozu kademeli olarak (örneğin, her ay 2,5 mg prednisolon veya eşdeğeri olmak suretiyle) mümkün olan en düşük seviyeye azaltılmalıdır. Pek çok vakada PULBİEN'in oral kortikosteroidin tamamının yerine geçmesi mümkündür.

İnhale steroidin kombine edildiği KOAH'lı ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir.

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

Ender durumlarda, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma başlarsa genel bir glukokortikosteroid etkisi yetmezliğinden kuşku lanılmalıdır. Bu vakalarda bazen oral yoldan kullanılan glukokortikosteroid dozunun geçici olarak yükseltilmesi gerekli olabilir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi dozlamadan hemen sonra artan hırıltılı nefes ile paradoksal bronkospazm görülebilir. Bu görülürse, inhale budesonid tedavisi derhal kesilmeli, hasta yeniden değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Acil yüksek doz kortikosteroid tedavisi ya da inhale kortikosteroidlerin önerilen en yüksek dozuyla uzun süreli tedavi gereken hastalar adrenal fonksiyonu yetmezliği riski altında olabilirler.

Bu hastalar ciddi stres altında kaldıklarında böbrek üstü bezi yetmezliği bulgu ve semptomlarını gösterebilirler. Stres veya elektif cerrahi dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid desteği verilmesi gerekebilir.

Tüm inhalasyon 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 etkilere Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal baskılanma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik-mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ile glokom ve çok nadiren bir dizi fizyolojik ya da psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon ya da agresyonun (bilhassa çocuklarda) katıldığı davranışsal etkiler dahildir. Dolayısıyla, inhale kortikosteroid dozunun etkin astım kontrolünün sağlandığı en düşük doza ayarlanması önemlidir.

PULBIEN inhale kısa etkili bronkodilatör gereken akut astım nöbetlerinin hızlı iyileştirilmesi için değildir. Hastalar kısa etkili bronkodilatör tedavisini etkisiz bulursa veya normalden daha fazla inhalasyona ihtiyaç duyarsa doktora başvurulmalıdır. Bu durumda düzenli tedavilerinde bir artış düşünülmelidir; yani inhale budesonid dozlarında artış ya da uzun etkili bir beta agonistin eklenmesi veya bir süre için oral kortikosteroid verilmesi söz konusu olabilir.

Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma düşük eliminasyon hızına ve daha yüksek maruziyete sebep olarak kortikosteroidlerin eliminasyonunu etkiler. Olası sistemik yan etkilerin farkında olunmalıdır.

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 PULBİEN ile tedavi için klinik anlamı bilinmemektedir; ancak plazma düzeylerinin yükselmesi ve dolayısıyla sistemik advers etkiler açısından riskin artması beklenebilir.

CYP3A inhibitörleri gibi (ör. itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobistatik içerikli) ürünlerin nebulizatör ile alınan budesonidin sistemik kortikosteroid yan etkileri riskini artırabilmektedir. Bu nedenle yarar, artan riskten daha fazla olmadıkça kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda, hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. Bu, itrakonazol, ketokonazol veya diğer güçlü CYP3A inhibitörleri ile kısa süreli (1-2 haftanın altında) tedavi için sınırlı bir klinik önem taşımaktadır, ancak uzun süreli tedavi sırasında dikkate alınmalıdır. Budesonid dozunu azaltmak da düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

İnhale kortikosteroidlerle tedavi esnasında oral kandidiyazis görülebilir. Bu enfeksiyon uygun antifungal tedavi ile tedavi edilmeyi gerektirebilir ve bazı hastalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdır.

KOAH hastalarındaki pnömoni risik faktörleri arasında; sigara içimi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu raporlanabilir. Hastanın, bulanık görme veya diğer görme bozukluklarını göstermesi durumunda, katarakt, glokom veya sistemik veya topikal kortikosteroid kullanımı sonrasında raporlanan santral seröz

koryoretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir oftalmolojiste yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon
Büyüme üzerine etki

İnhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi önerilir. Büyüme yavaşlarsa, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid dozunun mümkünse etkili astım kontrolünün korunduğu en düşük doza düşürülecek şekilde azaltılması amacıyla tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Büyümenin baskılanmasındaki olası risk ile kortikosteroid tedavisinin sağladığı fayda dikkatlice kıyaslanmalıdır. Ek olarak hastanın, pediyatrik solunum hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Budesonid metabolizması öncelikle CYP3A4 tarafından gerçekleştirilmektedir. CYP3A inhibitörleri gibi (ör. itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobistatik içerikli) ürünlerin nebulizatör ile alınan budesonidin sistemik kortikosteroid yan etkileri riskini artırabilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

PULBIEN'in güçlü CYP3A inhibitörleri (ör. itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobistatik içerikli) ile kombinasyonu, sistemik kortikosteroid yan etkilerin artmış riskinden daha fazla fayda görmedikçe önlenmelidir; bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. Budesonid, antifungaller (itrakonazol ve ketokonazol gibi) ile birlikte uygulanırsa, tedaviler arasındaki süre mümkün olduğunca uzun olmalıdır. Budesonid dozunun azaltılması düşünülebilir.

Yüksek doz budesonid için bu etkileşim hakkında kısıtlı veri vardır; inhale budesonid (1000 mcg tek doz) ile günde bir kez 200 mg itrakonazol birlikte kullanılırsa plazma düzeylerinde bariz artış (ortalama dört kat) görülebilir.

Kontraseptif steroid veya östrojenler ile tedavi edilen kadınlarda, kortikosteroidlerin yüksek plazma konsantrasyonları ve artmış etkileri gözlemlenmektedir, ancak budesonid ve düşük doz kombinasyonlu oral kontraseptiflerin birlikte alınması ile herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Adrenal fonksiyon baskılanabileceğinden, hipofiz bezi yetmezliği teşhisi için ACTH stimülasyon testi hatalı sonuçlar verebilir (düşük değerler).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontraseptif steroid veya östrojenleri kullanan kadınlarda, kortikosteroidlerin yüksek plazma konsantrasyonları ve artmış etkileri gözlemlenmektedir, ancak budesonid ve düşük doz kombinasyonlu oral kontraseptiflerin birlikte alınması ile herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Gebelik dönemi

İnhale budesonid ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları, gebelik/ve-veya/embriyonal/fötal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya postnatal gelişme üzerindeki etkileri açısından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar ve dünya çapında pazarlama sonrası verilerden elde edilen sonuçların çoğu, gebelik sırasında inhale budesonid kullanımıyla ilgili olarak fetüs ve yenidoğan çocuk için herhangi bir advers etki saptayamamıştır. Hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin, malformasyonları indüklediği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Bunun, önerilen dozlar düşünüldüğünde insanlar için geçerli olma ihtimali düşüktür ancak inhale budesonid tedavisi düzenli olarak incelenmeli ve en düşük etkili dozda tutulmalıdır. Gebelik sırasında hem fetus hem de anne için uygun astım tedavisinin korunması önemlidir. Gebelik sırasında uygulanan diğer ilaçlarda olduğu gibi anneye budesonid uygulanmasının yararı fetus için oluşturduğu riske karşı tartılmalıdır.

İnhale 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 PULBIEN'in terapötik dozlarında emzirilen çocuk üzerinde etkisi olması beklenmez. PULBIEN laktasyon döneminde kullanılabilir.

Astımlı emziren kadınlarda inhale budesonid (günde iki kez 200 veya 400 mikrogram) ile idame tedavisi emzirilen infantlarda ihmal edilebilir düzeyde sistemik budesonid maruziyetine yol açar.

Farmakokinetik bir çalışmada hesaplanan günlük infant dozu, her iki doz seviyesinde günlük maternal dozun %0,3'üydü ve infantlardaki ortalama plazma konsantrasyonu, infantta oral biyoyaralanımının tam olduğu varsayımı ile maternal plazmada gözlenen konsantrasyonların 1/600'ü olduğu hesaplanmıştır. Infant plazma örneklerindeki budesonid konsantrasyonlarının tümü, tayin limitinin altında idi.

İnhale budesonid verilerine ve budesonidin nazal, inhale, oral ve rektal uygulamalardan sonraki terapötik dozaj aralıklarında doğrusal farmakokinetik özellikler göstermesine istinaden, budesonidin terapötik dozlarında, emzirilen çocuğa maruziyetin düşük olduğu öngörülür.

Üreme yeteneği (fertilite)

Veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Orofarenkste candida enfeksiyonu, pnömoni (KOAHLı hastalarda)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon

Seyrek: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, sinirlilik, davranış bozuklukları (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Tremor***

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt, bulanık görme (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Glokom

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, ses boğuklaşması, boğazda iritasyon

Seyrek: Bronkospazm, disfoni, ses boğuklaşması***

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Seyrek: Deride morarma

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmı

* Seçilmiş advers reaksiyonlar tanımına bakınız; fasiyal cilt irritasyonu, aşağıda

** Pediatrik popülasyona bakınız, aşağıda

*** klinik çalışmalarda bildirilen sıklığa dayanmaktadır

**** çocuklarda nadirdir

Bazen, muhtemelen doza, maruziyet süresine, eşzamanlı ve daha önceki kortikosteroid maruziyetine ve kişisel duyarlılığa bağlı olarak değişecek şekilde, inhale glukokortikosteroidlerle sistemik glukokortikosteroid yan etkilerin belirtileri ya da semptomları ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

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

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksal bronkospazm çok seyrek olguda görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo grubunda seyrek olarak katarakt da bildirilmiştir. 13119 hastanın inhale budesonid ve 7278 hastanın plasebo aldığı klinik çalışmalar birleştirilmiştir. Anksiyete sıklığı, inhale budesonid ile %0,52 ve plasebo ile %0,63 olmuştur; depresyon da inhale budesonid ile %0,67 ve plasebo ile %1,15 bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda ki büyüme geriliği riski nedeni ile büyüme bölüm 4.4’de belirtildiği üzere izlenmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr ; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

PULBİEN 0,1 mg/mL disodyum edetat içerir ki bu madde 1,2 mg/mL'nin üzerindeki düzeylerde bronkokontrüksiyona sebep olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif akciğer 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 salıverilmesi ve sitokinlerce yönlendirilen immün yanıtın inhibisyonu gibi antiinflamatuvar etkiler muhtemelen önemlidir.

Astımlı hastalarda, benzer sistemik biyoyararlanım elde etmek üzere hesaplanmış dozlarda inhalasyon ve oral yoldan kullanılan budesonidin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, plaseboya göre inhalasyon yoluyla kullanılan budesonidin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde etkili olduğu, oral yoldan kullanılan budesonid ve plasebo arasında ise anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Alışılmış dozlarda inhalasyon yoluyla kullanılan budesonidin terapötik etkisi, büyük oranda solunum yolları üzerindeki doğrudan etkisi ile açıklanabilir.

Dört haftalık bir provokatif budesonid ile ön tedavi çalışmasında hem erken hem de geç astmatik reaksiyonlarda bronşial konstrüksiyonun azaldığı gösterilmiştir.

Etkinin başlaması

Oral olarak uygulanan, kuru toz inhaler ile dağıtılan tek bir doz budesonidden sonra bir kaç saat içinde akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlanır. Kuru toz inhaler ile dağıtılan, oral olarak inhale edilen budesonidin terapötik kullanımından sonra maksimum yararın elde edilmesi 4 haftaya dek olabilirken akciğer fonksiyonunda iyileşmenin tedavi başlangıcından sonra 2 gün içinde görüldüğü gösterilmiştir.

Solunum yolu reaktivitesi

Budesonidin aşırı duyarlılığı olan hastalarda solunum yolunun histamin ve metakoline karşı reaktivitesini azalttığı da gösterilmiştir.

Astımın alevlenmesi

Günde bir veya iki kez uygulanan inhale budesonidin hem çocuk hem de erişkinlerde astımın alevlenmesini etkili olarak önlediği gösterilmiştir.

Egzersizle ortaya çıkan astım

İnhalasyon yoluyla uygulanan budesonid tedavisi, egzersizle ortaya çıkan astımın önlenmesinde etkin bir şekilde kullanılmıştır.

Büyüme

Kısa süreli çalışmalarda, büyümede genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkan küçük ve genellikle geçici bir azalma gözlenmiştir. Uzun süreli gözlemsel çalışmalar, inhale kortikosteroidlerle tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde ortalama olarak yetişkin hedef boyuna ulaşıldığını göstermiştir. Ancak, en düşük etkili doza titrasyon yapılmadan 6 yıla kadar kuru toz inhaler ile yüksek dozda (günde 400 mikrogram) inhale budesonid alan bir çalışma çocuğunun, aynı süreyle plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla yetişkin boyunun ortalama 1,2 cm daha kısa olduğu tespit edilmiştir. En düşük etkili doza titrasyon ve çocuklarda büyümenin izlenmesi ile ilgili olarak Bölüm 4.4'e bakınız.

Plazma kortizol düzeyi üzerine etkisi

Sağlıklı gönüllülerde budesonid ile yürütülen çalışmalarda plazma ve idrar kortizolü üzerine doz ile orantılı bir etki göstermiştir. Önerilen dozlarda, budesonid ACTH testi ile gösterildiği üzere, adrenal fonksiyonu üzerine 10 mg prednizolondan belirgin olarak daha az etkiye yol açar.

Pediyatrik popülasyon

Klinik-astım

PULBIEN'nun etkililiği bir dizi çalışmada incelenmiştir ve PULBIEN'nun inatçı astımın proflaktik tedavisinde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde günde bir veya iki kez verildiğinde etkili olduğu görülmüştür. Çalışmaları temsilen bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

Klinik-krup

Krup hastalığı olan çocuklarda bir dizi çalışmada PULBIEN plasebo ile karşılaştırılmıştır. Kruplu çocukların tedavisinde PULBIEN kullanımı için incelenen temsili çalışma örnekleri aşağıda verilmiştir.

Hafif ila orta derece kruplu çocuklarda etkililik

Randomize, çift- kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, klinik krup teşhisi ile hastaneye kabul edilen 87 çocukta (yaşları 7 ay ila 9 yaş arasında olan) PULBIEN ile krup symptom skorlarında iyileşme veya hastanede kalış süresinde azalma tayini yapıldı. PULBIEN'nun

başlangıç dozunu (2 mg) veya plaseboyu takiben her 12 saatte bir 1 mg PULBIEN veya plasebo verildi. PULBIEN 12 ve 24 saatte krup skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladı ve 2 saatte hastalarda başlangıç krup semptomu skoru 3'ün üzerinde idi. Hastanede kalış süresinde de %33'lük bir azalma vardı.

Orta ve ağır kruplu çocuklarda etkililik

Randomize, çift- kör, placebo kontrollü bir çalışmada, krup tedavisi için hastaneye kabul edilen 83 bebek ve çocukta (yaşları 6 ay ila 8 yaş olan) PULBIEN ve plasebo tedavinin etkililiği karşılaştırıldı. Hastalara maksimum 36 saat boyunca ya da hastaneden taburcu edilene dek her 12 saatte bir, PULBIEN 2 mg veya plasebo verildi. Toplam krup semptom skoru başlangıç dozundan sonra, 0, 2, 6, 12, 24, 36 ve 48. saatte değerlendirildi. İki saatte hem PULBIEN hem de plasebo grupları krup semptomlarında benzer iyileşme gösterdi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Altı saatte, PULBIEN grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladı ve plaseboya karşı bu iyileşme 12 ve 24. saatteki ile benzerdi.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Yetişkinlerde PULBIEN'in jet nebulizatör 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 nebulizatör ile verilmeye başlanmasından 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 β -hidroksibudesonid ve 16 α -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 / doğrusal olmayan durum:

Klinikte kullanılan doz sınırları içinde, budesonidin kinetiği doz ile doğru orantılıdır. Bir çalışmada günde iki kez alınan 100 mg ketokonazol, eşzamanlı olarak uygulanan oral budesonidin (10 mg'lık tek doz) plazma seviyelerini ortalama 7,8 kat arttırmıştır. Bu etkileşim bilgisi inhale budesonid için yoktur ama plazma düzeylerinde dikkate değer artışlar beklenebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 PULBIEN 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 nebulizatör (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 gönüllülerdekinin 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 astımlı çocuklardaki sistemik klirensi 0,5 L/dak.dır. Klirens kg vücut ağırlığı başına yetişkinlerde olduğundan %50 fazladır. İnhalasyon sonrasında budesonidin terminal yarılanma ömrü astımlı çocuklarda yaklaşık 2,3 saattir. Bu sağlıklı yetişkinlerle neredeyse aynıdır.

4-6 yaş çocuklarda nebulizasyonla tek doz 1 mg budesonid uygulaması (C_{maks} ve EAA), 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, fluokinolon asetonid) aynı büyüklükte ve tiptedir.

Subakut ve kronik toksisite çalışmalarının sonuçları, örn.vücut ağırlığındaki artışın azalması ve lenfoid dokular ile adrenal korteks atrofi gibi budesonidin sistemik etkilerinin, diğer

glukokortikosteroidlerin uygulanmasında gözlenenlerden daha hafif ya da benzer düzeyde olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir karsinojenik etki araştırmasında erkek sıçanlarda gözlenen beyin glioma insidans artışı, tekrarlanan çalışmada doğrulanamamıştır. Tekrarlanan bu çalışmada, glioma insidansı, aktif tedavi (budesonid, prednizolon, triamsinolon asetonid) gruplarında ve kontrol gruplarında aynı bulunmuştur.

İlk karsinojenite çalışmasında erkek sıçanlarda gözlenen karaciğer değişiklikleri (primer hepatoselüler tümörler) yinelenen iki çalışmanın birinde de, budesonid yanında referans glukokortikosteroidlerin uygulandığı gruplarda da görülmüştür. Bu etkilerin bir reseptör etkisine bağlı olması ve bir sınıf etkisini göstermesi kuvvetle muhtemeldir.

Mevcut klinik deneyimlere göre, budesonid ya da diğer glukokortikosteroidlerin insanlarda beyin gliomalarını ya da primer hepatoselüler tümörleri uyardığına dair hiçbir işaret yoktur.

Üreme ile ilgili hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda, budesonid gibi kortikosteroidlerin malformasyonları (yarık damak, iskelet malformasyonları) indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, önerilen dozlarda hayvanlara ait bu deneysel bulgular insanlar için anlamlı görünmemektedir.

Hayvan çalışmaları ile ayrıca, teratojenik doz aralığının altındaki maruziyetlerde aşırı prenatal glukokortikosteroidlerin rahim içi büyüme geriliği, erişkinlerde kardiyovasküler hastalık ve glukokortikosteroid reseptör yoğunluğunda, nörotransmitter döngüsünde ve davranışında kalıcı değişiklik riskini artırdığı saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat dihidrat
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Sitrik asit (susuz)
Sodyum sitrat dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur (Bkz. Bölüm 4.2).

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Koruyucu folyo saşesi açılmış flakonlar 3 ay içerisinde kullanılmalıdır.

Açılan flakonların içeriği 12 saat içinde kullanılmalıdır. Sadece 1 mL kullanılması durumunda geri kalan içeriğin steril kalmayacağına lütfen dikkat ediniz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dik konumda ve ışıktan korunarak muhafaza edilmelidir.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurulmamalıdır.

Aluminyum folyo saşeleri açıldıktan sonra, tek dozluk flakonların kullanılmayan kısmı ışıktan korunması için saşesinde muhafaza edilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tek dozluk şeffaf, LDPE (düşük yoğunluklu polietilen)’den yapılmış, her biri 2 mL’lik süspansiyon içeren tek dozluk flakonlar.

Her ışık geçirmez, kapalı, 3 katmanlı (PET/Alu/LDPE) folyo saşede 5’er adet tek dozluk flakon bulunur.

Ambalaj boyutu, 20 adet 2,5 mL’lik tek dozluk flakondur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 675 14 04

Faks: 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2023/267

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ