

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pulmicort Turbohaler 200 microgramas/dose pó para inalação
 Pulmicort Turbohaler 400 microgramas/dose pó para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose contém 200 microgramas/dose ou 400 microgramas/dose de budesonida, respetivamente.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação.
 Grânulos redondos de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma brônquica que requer tratamento de manutenção com glucocorticosteroides para controlo da inflamação subjacente.

Terapêutica Anterior	Dose Inicial Recomendada	Dose Máxima Recomendada
Adultos		
Tratamento não esteroide	200 a 400 microgramas, uma vez por dia ou 100 a 400 microgramas, duas vezes por dia	800 microgramas, duas vezes por dia
Glucocorticosteroides inalados	200 a 400 microgramas, uma vez por dia ou 100 a 400 microgramas, duas vezes por dia	800 microgramas, duas vezes por dia
Glucocorticosteroides orais	400 a 800 microgramas, duas vezes por dia	800 microgramas, duas vezes por dia
Crianças (idade igual ou superior a 6 anos)		
Tratamento não esteroide	200 a 400 microgramas, uma vez por dia ou 100 a 200 microgramas, duas vezes por dia	400 microgramas, duas vezes por dia
Glucocorticosteroides inalados	200 a 400 microgramas, uma vez por dia ou 100 a 200 microgramas, duas vezes por dia	400 microgramas, duas vezes por dia

	dia	
Glucocorticosteroides orais	200 a 400 microgramas, duas vezes por dia	400 microgramas, duas vezes por dia

Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) para os quais o uso regular de Pulmicort Turbohaler demonstrou proporcionar benefício clínico no período inicial de tratamento (3-6 meses).

4.2 Posologia e modo de administração

Asma brônquica

A posologia de Pulmicort Turbohaler deve ser estabelecida individualmente. A dose inicial e a dose máxima recomendadas de Pulmicort Turbohaler, baseadas em terapêuticas anti-asmáticas anteriores, são apresentadas no quadro seguinte:

Alguns doentes com asma grave, e durante os períodos de agravamento, poderão beneficiar com a divisão da dose diária em 3-4 administrações por dia.

Dose de manutenção

É desejável que a dose seja titulada, em todos os doentes, para a dose de manutenção eficaz mais baixa, logo que se atinja o controlo da asma.

Limites posológicos da dose de manutenção

Adultos: 100 - 1600 microgramas por dia

Crianças: 100 - 800 microgramas por dia

Dose única diária

A dose diária é geralmente dividida em 1 a 2 administrações. A administração uma vez por dia pode ser considerada tanto em adultos como em crianças a partir dos seis anos, que necessitem de uma dose de manutenção diária de 100 a 400 microgramas de budesonida. A administração uma vez ao dia pode ser iniciada em doentes que não façam glucocorticosteroides, assim como, em doentes bem controlados com glucocorticosteroides inalados. A dose pode ser administrada tanto de manhã como à noite. No caso de agravamento da asma, a frequência da administração e a dose diária devem ser aumentadas.

Início de ação

A melhoria do controlo da asma após a administração inalada de Pulmicort Turbohaler pode ocorrer no período de 24 horas após o início do tratamento, embora os benefícios máximos possam não ser atingidos senão decorridas 1 a 2 semanas, ou mais, após o início do tratamento.

Instruções para correta utilização do Pulmicort Turbohaler:

Turbohaler é um inalador acionado pelo fluxo inspiratório. Quando o doente inala através do bocal, o pó segue o ar inspirado através das vias aéreas.

Nota: É importante instruir o doente para:

- Ler cuidadosamente as instruções de utilização descritas no folheto informativo que se encontram junto do inalador.
- Inspirar enérgica e profundamente através do bocal para assegurar que a dose pretendida chega aos pulmões.
- Nunca expirar pelo bocal.
- Lavar a boca com água após a inalação, para minimizar a ocorrência de infeções por candida na orofaringe.

Devido à pequena quantidade de fármaco administrado, o doente pode não ter qualquer sensação ou sabor do medicamento ao utilizar Pulmicort Turbohaler.

Doentes não tratados com glucocorticosteroides

Os doentes que necessitam de uma terapêutica de manutenção para a asma poderão beneficiar do tratamento com Pulmicort Turbohaler administrado nas doses recomendadas no quadro anterior. Nos doentes que não respondem adequadamente à dose inicial, doses mais elevadas poderão proporcionar um controlo adicional da asma.

Doentes em tratamento com glucocorticosteroides inalados

Estudos em humanos demonstraram uma melhor eficácia para a mesma quantidade de budesonida administrado por meio de Turbohaler, comparativamente ao aerossol pressurizado. Pode considerar-se a redução da dose com Pulmicort Turbohaler pode ser também considerada em doentes transferidos de terapêuticas com outros glucocorticosteroides inalados, desde que o doente tenha recebido inicialmente uma dose de Pulmicort Turbohaler semelhante à dose anterior à transferência.

Doentes em tratamento com glucocorticosteroides orais

Pulmicort Turbohaler pode permitir a substituição ou a redução significativa da posologia de glucocorticosteroides orais, mantendo o controlo da asma. Durante a transição da terapêutica com esteroides orais para Pulmicort, o doente deve estar numa fase relativamente estável. Assim, deve ser administrada uma dose elevada de Pulmicort em associação com a dose de esteroide oral anteriormente administrada, durante aproximadamente 10 dias. Após esse período, a dose de esteroide oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo em 2,5 mg de prednisolona ou equivalente cada mês) até à dose mais baixa possível. Em muitos casos é possível substituir completamente o esteroide oral pelo Pulmicort. Para mais informação relativa à descontinuação de corticosteroides, ver secção 4.4.

Durante o período de suspensão do tratamento, alguns doentes podem apresentar sintomas de abstinência de corticosteroides sistémicos, por exemplo, dor muscular e/ou nas articulações, cansaço e depressão, apesar da manutenção, ou mesmo melhoria, da função pulmonar. Estes doentes devem ser encorajados a continuar o tratamento com Pulmicort Turbohaler, devendo ser, no entanto, monitorizados para deteção de sinais objetivos de insuficiência suprarrenal. No caso de surgirem provas de insuficiência suprarrenal, devem aumentar-se temporariamente as doses de corticosteroides sistémicos continuando, em seguida, a suspensão do tratamento mais lentamente. Durante os períodos de stress ou de uma crise de asma grave, a transferência dos doentes pode requerer tratamento complementar com corticosteroides sistémicos.

A segurança e eficácia de Pulmicort Turbohaler administrado em doses superiores às recomendadas não se encontram devidamente estabelecidas.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

A dose recomendada de Pulmicort Turbohaler é de 400 microgramas, administrada duas vezes por dia.

Nos doentes em tratamento com glucocorticosteroides orais, aos quais seja prescrito Pulmicort Turbohaler, deverão, em caso de redução da dose oral, ser seguidas também as recomendações acima descritas (ver secção 4.2 - Asma brônquica).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A budesonida não se destina ao alívio rápido de episódios agudos de asma, nos quais é necessário um broncodilatador inalado de ação rápida.

Se os doentes considerarem que o tratamento com um broncodilatador de ação rápida não é eficaz, ou se necessitarem de um maior número de inalações que o habitual, devem procurar cuidados médicos. Nesta situação, deve ponderar-se a necessidade de aumentar a terapêutica anti-inflamatória, por exemplo, doses mais elevadas de budesonida inalada ou um esquema terapêutico com corticosteroides orais.

As exacerbações da DPOC devem ser tratadas com terapêutica associada, após avaliação do médico assistente.

Recomenda-se um cuidado especial com doentes transferidos de terapêuticas com esteroides orais, uma vez que podem permanecer em risco de apresentar insuficiência suprarrenal durante um período considerável de tempo. Doentes que necessitaram de doses elevadas de corticosteroides durante uma situação de emergência ou que fizeram tratamentos prolongados com as doses mais elevadas recomendadas de corticosteroides inalados, também podem estar em risco de compromisso da função suprarrenal. Estes doentes podem apresentar sinais ou sintomas de insuficiência suprarrenal quando expostos a situações de elevado stress. Deve ser considerada uma terapêutica adicional com corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia programada.

Alguns doentes sentem mal-estar inespecífico, durante a fase de suspensão do tratamento, apresentando, por exemplo, dor muscular e nas articulações. Se, em casos raros, ocorrerem sintomas como cansaço, cefaleias, náuseas e vômitos, deve suspeitar-se de um efeito geral de insuficiência glucocorticosteroide. Nestes casos, é necessário, por vezes, proceder a um aumento temporário da dose de glucocorticosteroides orais.

A substituição do tratamento com fármacos esteroides sistémicos pela terapêutica inalada desmascara, algumas vezes, alergias, por exemplo, rinite e eczemas, as quais se encontravam anteriormente controladas pelo fármaco sistémico. Estas alergias devem ser controladas sintomaticamente com um anti-histamínico e/ou com preparações tópicas.

Uma função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos corticosteroides, causando uma taxa de eliminação inferior e uma exposição sistémica superior, pelo que se deve estar atento a possíveis efeitos indesejáveis. A farmacocinética intravenosa de budesonida é, no entanto, semelhante em doentes cirróticos e em indivíduos saudáveis. A farmacocinética, após a ingestão oral de budesonida, foi afetada pela função hepática comprometida, conforme demonstrado pelo aumento da disponibilidade sistémica. Este facto tem, no entanto, pouca importância no que se refere ao Pulmicort Turbohaler, uma vez que, após a inalação, a contribuição oral para a disponibilidade sistémica é muito pequena.

Deve evitar-se a utilização concomitante de cetoconazol, inibidores de protease-VIH e outros inibidores potentes do CYP3A4. Se tal não for possível, o intervalo entre os tratamentos deve ser o mais prolongado possível (ver também secção 4.5).

Estudos in vivo demonstraram que a administração oral do cetoconazol e itraconazol (um conhecido inibidor da atividade do CYP3A4 no fígado e na mucosa do intestino, ver secção 4.5) pode causar um aumento da exposição sistémica à budesonida. Este facto é de relevância clínica limitada em tratamentos de curta duração (1–2 semanas), mas deve ser tido em consideração em tratamentos de longa duração.

A necessidade de, ou a dose de corticosteroides inalados deve ser reavaliada em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou reativada, e infeção viral ou fúngica das vias respiratórias.

Os efeitos locais e sistémicos a longo termo do Pulmicort Turbohaler no homem não são totalmente conhecidos.

Podem ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos de tempo. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer com tratamento inalatório do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças) (ver secção 4.8). É pois importante que a dose de corticosteroides inalados seja ajustada à dose mínima que permita manter um controlo efetivo da asma.

Pode ocorrer candidíase oral durante a terapêutica com corticosteroides inalados. Esta infeção pode necessitar de terapêutica antifúngica apropriada e em alguns doentes pode ser necessária a descontinuação do tratamento (ver também secção 4.2).

Tal como com outras terapêuticas inalatórias, pode ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato dos sibilos após administração. Se tal ocorrer, o tratamento com budesonida inalada deve ser descontinuado imediatamente, o doente deve ser avaliado e, se necessário, deve ser instituída uma terapêutica alternativa.

Influência no crescimento

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteroides inalados. Caso se verifique atraso do crescimento a terapêutica deve ser revista a fim de reduzir, a dose de corticosteroides inalados. Os benefícios da terapêutica com corticosteroides e o possível risco de supressão do crescimento devem ser cuidadosamente avaliados. Adicionalmente, deve considerar-se a hipótese de encaminhar o doente para um especialista da área respiratória pediátrica.

Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A budesonida não demonstrou interagir com qualquer fármaco utilizado no tratamento da asma ou da doença pulmonar obstrutiva crônica.

O metabolismo da budesonida é primariamente mediado pelo CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Um inibidor desta enzima, por exemplo, o cetoconazol e itraconazol, pode aumentar a exposição sistêmica à budesonida (ver secção 4.4). Visto não existirem dados para suportar a recomendação das doses, a combinação deve ser evitada. Caso não seja possível, o intervalo entre os tratamentos deve ser o mais longo possível, podendo também considerar-se uma redução na dose da budesonida. Dados limitados sobre esta interação para doses elevadas de budesonida inalada indicam que pode ocorrer um aumento acentuado nos níveis plasmáticos (em média de quatro vezes) se o itraconazol, 200 mg uma vez ao dia, for administrado concomitantemente com budesonida inalada (dose única de 1000 microgramas).

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistêmicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistêmicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

Foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas e potenciação do efeito dos corticosteroides em mulheres tratadas também com estrogénios e contraceptivos esteroides. No entanto, não foi observado qualquer efeito aquando da administração concomitante de budesonida e contraceptivos em baixas doses.

Como a função suprarrenal pode estar suprimida, o teste de estimulação da ACTH para diagnóstico da insuficiência hipofisária pode apresentar falsos resultados (valores baixos).

Nas doses recomendadas, a cimetidina exerce um efeito ligeiro, clinicamente insignificante na farmacocinética da budesonida oral.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A maioria dos resultados de estudos epidemiológicos prospetivos e os dados pós-comercialização a nível mundial não foram capazes de detetar um risco aumentado de efeitos adversos para o feto e recém-nascido decorrente do uso de budesonida inalada durante a gravidez. É importante tanto para o feto como para a mãe que seja mantido um tratamento adequado da asma durante a gravidez. Tal como acontece com outros medicamentos administrados durante a gravidez, o benefício da administração de budesonida para a mãe deve ser pesado contra os riscos para o feto.

Os glucocorticosteroides inalados devem ser preferidos para o tratamento da asma, devido aos seus reduzidos efeitos sistêmicos, em comparação com doses anti-asmáticas equipotentes de outros tratamentos.

Amamentação

A budesonida é excretada no leite materno. No entanto, em doses terapêuticas de Pulmicort Turbohaler não se prevêem efeitos no lactente. A budesonida pode ser utilizada durante a amamentação.

O tratamento de manutenção com budesonida inalada (200 ou 400 microgramas duas vezes ao dia) em mulheres asmáticas a amamentar resulta numa exposição sistêmica negligenciável à budesonida, em crianças amamentadas.

Num estudo farmacocinético, a dose diária estimada em lactentes foi 0,3% da dose diária materna para os dois níveis de dose e a concentração média plasmática estimada em lactentes foi 1/600 da concentração observada no plasma materno, assumindo biodisponibilidade oral completa no lactente. A concentração de budesonida nas amostras plasmáticas do lactente foi sempre inferior ao limite de quantificação.

Com base nos dados da budesonida inalada e no facto da budesonida exibir propriedades farmacocinéticas lineares dentro do intervalo de doses terapêuticas, após inalação nasal e oral e administração oral e retal, em doses terapêuticas de budesonida, antecipa-se que a exposição em crianças amamentadas seja baixa.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pulmicort Turbohaler sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ensaio clínico, referências bibliográficas e experiência pós-comercialização sugerem que podem ocorrer as seguintes reações adversas ao fármaco:

As definições que se seguem aplicam-se à incidência de efeitos indesejáveis:

As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistema de órgãos	Acontecimento adverso	Frequência
Infeções e infestações	Candidíase da boca e da orofaringe	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Pneumonia (infecção no pulmão) em doentes com DPOC	Frequentes
	Reações de hipersensibilidade imediatas ou tardias incluindo erupção cutânea, dermatite de contacto, urticária, angioedema e reação anafilática	Raros
Doenças endócrinas	Supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade, depressão	Pouco frequentes
	Irrequietude, nervosismo, alterações comportamentais (predominantemente em crianças)	Raros
	Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, agressividade	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Tremor	Pouco frequentes
Afeções oculares	Visão turva (ver também secção 4.4)	Pouco frequentes
	Cataratas	Pouco frequentes
	Glaucoma	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse, irritação da garganta	Frequentes
	Disfonia, rouquidão	Raros
	Broncospasmo	Raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmo muscular	Pouco frequentes
	Contusões	Raros

Foram agrupados ensaios clínicos com 13119 doentes tratados com budesonida inalada e 7278 doentes tratados com placebo. A frequência de ansiedade foi de 0,52% no grupo tratado com budesonida inalada e 0,63% no grupo tratado com placebo; a frequência de depressão foi de 0,67% no grupo tratado com budesonida inalada e 1,15% no grupo tratado com placebo. Em estudos clínicos controlados com placebo, a ocorrência de cataratas também foi notificada pouco frequentemente no grupo placebo.

Existe um risco aumentado de pneumonia em doentes com diagnóstico recente de DPOC que iniciaram tratamento com corticosteroides inalados. No entanto, a avaliação ponderada de um conjunto de oito ensaios clínicos envolvendo 4643 doentes com DPOC tratados com budesonida e 3643 doentes aleatorizados com tratamento sem corticosteroide inalados não demonstraram um risco aumentado de pneumonia. Os resultados dos primeiros sete dos oito estudos foram publicados como meta-análise.

Ocasionalmente, podem ocorrer sinais e sintomas de efeitos sistémicos glucocorticosteroides com glucocorticosteroides inalados, provavelmente dependendo da dose, tempo de exposição, exposição concomitante e anterior a corticosteroides, e sensibilidade individual.

População pediátrica

Devido ao risco de atraso no crescimento na população pediátrica, o crescimento deve ser monitorizado, tal como descrito na secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não é previsível que a sobredosagem aguda com Pulmicort Turbohaler, mesmo em doses excessivas, possa constituir um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos sistémicos associados aos corticosteroides, nomeadamente hipercorticismismo e supressão suprarrenal (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.3.1 – Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios. Glucocorticoides, código ATC: R03B A02

A budesonida é um glucocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local.

Efeito anti-inflamatório tópico

O mecanismo de ação exato dos glucocorticosteroides no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica não se encontra totalmente esclarecido. As ações anti-inflamatórias, tais como a inibição da libertação de mediadores inflamatórios e a inibição da resposta imunitária mediada pelas citocinas são, provavelmente, relevantes. A potência intrínseca da budesonida, avaliada pela afinidade para o recetor glucocorticosteroide, é cerca de 15 vezes superior à da prednisolona.

Num estudo clínico realizado em asmáticos, que comparou a budesonida inalada e oral, foi demonstrado de forma estatisticamente significativa a eficácia da budesonida inalada, mas não da oral, quando comparado com placebo. Consequentemente, o efeito terapêutico de doses convencionais de budesonida inalada poderá ser explicado, em grande parte, pela sua ação direta sobre o aparelho respiratório.

A budesonida demonstrou exercer efeitos anti-anafiláticos e anti-inflamatórios em estudos de provocação realizados em animais e humanos, os quais se manifestaram na redução da obstrução brônquica na reação alérgica, tanto imediata como tardia.

Exacerbações de asma

A budesonida inalada administrada 1 ou 2 vezes ao dia, demonstrou prevenir a ocorrência de exacerbações tanto em crianças como em adultos.

Asma induzida pelo exercício

A terapêutica com budesonida tem sido eficaz quando usada para prevenir a broncoconstrição induzida pelo exercício.

Reatividade das vias aéreas

Em doentes hiper-reativos, a budesonida também demonstrou diminuir a reatividade das vias aéreas a estímulos diretos e indiretos.

DPOC

Em doentes com DPOC ligeira a moderada, o tratamento com Pulmicort Turbohaler 400 microgramas administrado duas vezes por dia, resultou numa melhoria do VEMS ao fim de 3-6 meses quando comparado com placebo, tendo-se mantido ao longo dos 3 anos de tratamento.

Influência na concentração de cortisol plasmático

Estudos realizados em voluntários saudáveis com Pulmicort Turbohaler demonstraram efeitos relacionados com a dose no cortisol plasmático e urinário. Nas doses recomendadas, Pulmicort Turbohaler exerce um efeito significativamente menor sobre a função suprarrenal, quando comparado com a prednisona 10 mg, conforme demonstrado no teste de ACTH.

Crescimento

Estudos de longa duração demonstraram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalada, atingem a altura prevista quando adultos. Contudo, foi observada uma redução inicial e temporária do crescimento (aproximadamente 1 cm). Esta redução geralmente ocorre durante o primeiro ano de tratamento.

População pediátrica

Foram realizados exames com lâmpada de fenda em 157 crianças (com idades entre 5-16 anos), tratadas com doses diárias de aproximadamente 504 microgramas durante 3-6 anos. Os resultados foram comparados com 111 crianças asmáticas de idades correspondentes. A budesonida inalada não foi associada a um aumento da ocorrência de catarata subcapsular posterior.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a inalação através de Turbohaler, cerca de 25-35% da dose calibrada é depositada nos pulmões, correspondendo a aproximadamente o dobro da percentagem obtida com o uso do aerossol pressurizado.

Após a inalação oral via Pulmicort Turbohaler, o pico de concentração plasmática da budesonida (4,0 nmol/l após uma dose de 800 µg) ocorre em 30 minutos. A concentração plasmática máxima e área sob a curva do perfil da concentração plasmática em função do tempo aumentam linearmente com a dose mas são ligeiramente superiores (20-30%) após doses repetidas (3 semanas de tratamento) relativamente a doses únicas. A deposição pulmonar em indivíduos saudáveis foi estimada em $34\% \pm 10\%$ da dose calibrada (média aritmética $\pm$ SD), enquanto 22% ficou retido no bocal e o restante (aproximadamente 45% da dose calibrada) foi engolida.

A concentração plasmática máxima, após a inalação oral repetida de uma dose única de 800 microgramas de budesonida duas vezes por dia é de aproximadamente 4 nmol/l, ocorrendo no intervalo de 30 minutos. A disponibilidade sistêmica da budesonida inalada através de Turbohaler foi calculada em 38% da dose calibrada, só 1/6 desta percentagem resultou do fármaco ingerido.

Distribuição

O volume de distribuição da budesonida é aproximadamente igual a 3 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas situa-se entre 85-90%.

Biotransformação

A budesonida sofre um elevado grau de biotransformação (~90%), na primeira passagem através do fígado, em metabolitos de baixa atividade glucocorticosteroide. A atividade glucocorticosteroide dos principais metabolitos, 6β-hidroxibudesonida e 16α-hidroxiprednisolona, é inferior em 1% à da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado primariamente pelo CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450.

Eliminação

Os metabolitos da budesonida são excretados na forma inalterada ou conjugada, principalmente por via renal. Não foi detetada budesonida sob a forma inalterada na urina. A budesonida sofre uma elevada depuração sistêmica (aproximadamente 1,2 l/min.) em adultos saudáveis e a semivida plasmática, após administração intravenosa, é cerca de 2-3 horas.

Linearidade/não linearidade

A cinética da budesonida em doses clinicamente relevantes é proporcional à dose.

População pediátrica

A budesonida apresenta uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 l/min em crianças asmáticas entre os 4-6 anos. As crianças apresentam uma depuração aproximadamente 50% superior à dos adultos, por Kg de peso corporal. A semivida terminal da budesonida após inalação é aproximadamente 2,3 horas em crianças asmáticas, o que corresponde aproximadamente à verificada nos adultos saudáveis. Em crianças asmáticas tratadas com Pulmicort Turbohaler (800 microgramas em dose única) a concentração plasmática atingiu C_{max} (4,85 nmol/l) aos 13,8 minutos após inalação, decrescendo depois rapidamente; a AUC foi 10,3 nmol.h/l. O valor da AUC é normalmente comparável ao observado em adultos para a mesma dose, contudo, o valor C_{max} tende a ser superior em crianças. A deposição pulmonar em crianças (31% da dose nominal) é semelhante à média em adultos saudáveis (34% da dose nominal).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os resultados dos estudos de toxicidade aguda, subaguda e crónica revelam que os efeitos sistémicos da budesonida, nomeadamente, redução do ganho ponderal e atrofia dos tecidos linfóides e do córtex suprarrenal, são menos graves ou semelhantes aos observados após a administração de outros glucocorticosteroides.

A budesonida, quando avaliada em seis sistemas de teste diferentes, não revelou exercer quaisquer efeitos mutagénicos ou clastogénicos.

Um aumento da incidência de gliomas cerebrais em ratos machos, observado num estudo de carcinogenicidade, não pôde ser verificado num estudo repetido no qual a incidência de gliomas não diferiu entre nenhum dos grupos de tratamento ativo (budesonida, prednisolona, acetónico de triamcinolona) e os grupos de controlo.

As alterações hepáticas (neoplasias hepatocelulares primárias), observadas em ratos machos no estudo de carcinogenicidade original, foram novamente comprovadas num estudo repetido com budesonida, bem como com os glucocorticosteroides de referência. Estes efeitos estão muito provavelmente relacionados com um efeito ao nível do recetor, representando assim um efeito de classe.

A experiência clínica disponível revela que não existem quaisquer indícios de que a budesonida ou outros glucocorticosteroides induzam gliomas cerebrais ou neoplasias hepatocelulares primárias no homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Nenhum.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Manter a tampa bem fechada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pulmicort Turbohaler é um inalador de pó seco, multidose, controlado pelo fluxo inspiratório.

Pulmicort Turbohaler 200 microgramas/dose pó para inalação:

O inalador é constituído por diferentes materiais de plástico com uma base castanha e com a impressão "Budesonide 200". Um inalador contém 100 ou 200 doses.

Pulmicort Turbohaler 400 microgramas/dose pó para inalação:

O inalador é constituído por diferentes materiais de plástico com uma base castanha escura e

com a impressão “Budesonide 400”. Um inalador contém 100 doses.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver secção 4.2.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Humberto Madeira, 7

Queluz de Baixo

2730-097 Barcarena

Portugal

Tel.: 21 434 61 00

Fax: 21 434 61 92

E-mail: direccao.tecnica@astrazeneca.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pulmicort Turbohaler 200 microgramas/dose pó para inalação

Nº de registo: 2685287 – 100 doses de pó para inalação, 200 microgramas/dose, dispositivo doseador

Nº de registo: 8630830 – 200 doses de pó para inalação, 200 microgramas/dose, dispositivo doseador

Pulmicort Turbohaler 400 microgramas/dose pó para inalação

Nº de registo: 8630889 – 100 doses de pó para inalação, 400 microgramas/dose, dispositivo doseador

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de maio de 1992

Data da última renovação: 15 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO