

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Budesonida Farmoz 200 microgramas/dose pó para inalação

Budesonida Farmoz 400 microgramas/dose pó para inalação

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Budesonida 200 microgramas/dose e 400 microgramas/dose, respetivamente.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém lactose: 2300 microgramas/dose ou 4600 microgramas/dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação.

Pó branco a esbranquiçado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) para os quais o uso regular de um inalador de pó seco de budesonida demonstrou proporcionar benefício clínico no período inicial de tratamento (3 – 6 meses).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma brônquica

A posologia de Budesonida Farmoz deve ser estabelecida individualmente. A dose inicial e a dose máxima recomendadas de budesonida, baseadas em terapêuticas antiasmáticas anteriores são apresentadas no quadro seguinte:

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

Alguns doentes com asma grave, e durante os períodos de agravamento, poderão beneficiar com a divisão da dose diária em 3 a 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 a 1600 microgramas por dia.

Crianças: 100 a 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 não fazendo glucocorticosteroides, assim como em doentes bem controlados por 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 budesonida 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 de Budesonida Farmoz:

O inalador é acionado pelo fluxo inspiratório. Quando o doente inala através do bucal, 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 bucal para assegurar que chega aos pulmões a dose pretendida.
- Nunca expirar pelo bucal.
- Lavar o exterior da boca com água após a inalação, para minimizar a ocorrência de efeitos locais na orofaringe.

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

#### Doentes não tratados com glucocorticosteroides

Os doentes que necessitam de uma terapêutica de manutenção para a asma poderão beneficiar do tratamento com budesonida 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 administrada por meio de inalador, comparativamente ao aerossol pressurizado. Deste modo, quando se transferem doentes tratados com o aerossol pressurizado para o inalador e o controlo da asma é bom, pode reduzir-se a dose para cerca de metade da administrada com o aerossol pressurizado. A redução da dose com o inalador pode ser também considerada em doentes transferidos de terapêuticas com outros glucocorticosteroides inalados, desde que o doente tenha recebido inicialmente uma dose semelhante à dose anterior à transferência.

#### Doentes em tratamento com glucocorticoides orais

A budesonida pode permitir a substituição ou a redução significativa da posologia com glucocorticosteroides orais, mantendo ou melhorando o controlo da asma. De início, a budesonida deve ser utilizada concomitantemente com a dose habitual de

manutenção de glucocorticosteroides orais do doente. Após cerca de uma semana, a dose oral é gradualmente reduzida para o nível mais baixo possível. Recomenda-se veementemente a utilização de um esquema posológico de suspensão lenta do tratamento. Em muitos casos, é possível substituir completamente o glucocorticosteroide oral por budesonida.

Durante o período de suspensão do tratamento, alguns doentes podem apresentar sintomas de abstinência de corticosteroides sistémicos, por exemplo, dores articulares e/ou musculares, cansaço e depressão, apesar da manutenção, ou mesmo melhoria, da função pulmonar. Estes doentes devem ser encorajados a continuar o tratamento com budesonida, devendo ser no entanto, monitorizados para a 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 da budesonida administrada em doses superiores às recomendadas não se encontram devidamente estabelecidas.

#### Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

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

Nos doentes em tratamento com glucocorticosteroides orais, aos quais seja prescrita budesonida, deverão, em caso de redução da dose oral, ser seguidas também as recomendações acima descritas (ver Posologia e modo de administração -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, por 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. 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, dores musculares e articulares. Se, em casos raros, ocorrerem sintomas como cansaço, cefaleias, náuseas e vómitos, 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 secundários. 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 à Budesonida Farmoz, 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 CYP3A 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 a 2 semanas), mas deve ser tido em conta quando os tratamentos são 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 da budesonida no homem não são totalmente conhecidos.

Podem ocorrer efeitos sistémicos com os corticosteroides inalatórios, particularmente em doses elevadas, prescritas por longos períodos de tempo. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, supressão adrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade

mineral óssea, catarata, 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.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com glucocorticosteroides inalados. Caso se verifique atraso de 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.

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).

Como com outras terapêuticas inalatórias podem ocorrer broncospasmos paradoxais 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.

#### Pneumonia em doente 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.

#### Informações importantes sobre os excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Budesonida não demonstrou interagir com qualquer fármaco utilizado no tratamento da asma ou da doença pulmonar obstrutiva crónica. O metabolismo da budesonida é primariamente mediado pelo CYP3A, uma subfamília do citocromo p450. Um inibidor desta enzima, por exemplo, o cetoconazol e itraconazole, pode aumentar os níveis plasmáticos da 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, 200mg uma vez ao dia for administrado concomitantemente com budesonida inalada (dose única de 1000 microgramas).

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.

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Os resultados de um estudo epidemiológico prospetivo de larga escala e a experiência pós-comercialização a nível mundial, indicam não haver efeitos adversos da budesonida durante a gravidez ou na saúde do feto ou do recém-nascido.

À semelhança de outros fármacos, a administração de budesonida durante a gravidez requer a ponderação entre os benefícios para a mãe e os riscos para o feto. Os glucocorticosteroides inalados devem ser preferidos para o tratamento da asma, devido aos seus reduzidos efeitos sistémicos, em comparação com doses anti-asmáticas equipotentes de outros tratamentos.

A budesonida é excretada no leite materno. No entanto, em doses terapêuticas de Budesonida Farmoz não se preveem 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 sistémica à budesonida, em crianças amamentadas, negligenciável.

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 exhibir 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 Budesonida Farmoz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

| Sistema de órgãos                                | Acontecimento adverso                                                                                                                           | Frequência   |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Infeções e infestações                           | Candidíase da boca e da orofaringe, pneumonia (em doentes com DPOC).                                                                            | Frequentes   |
| Doenças do sistema imunitário                    | 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                | Irrequietude, nervosismo, depressão, alterações comportamentais (predominantemente em crianças)                                                 | Raros        |
|                                                  | Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, agressividade                                                                        | Desconhecida |
| Afeções oculares                                 | Cataratas, glaucoma                                                                                                                             | Desconhecida |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse, irritação da garganta                                                                                                                    | Frequentes   |
|                                                  | Disfonia, rouquidão                                                                                                                             | Raros        |
|                                                  | Broncospasmo                                                                                                                                    | Raro         |

Afeções  
musculoesqueléticas e Contusões  
dos tecidos conjuntivos

Raros

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.

#### 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.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio

da

Internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## 4.9 Sobredosagem

Não é previsível que a sobredosagem aguda com a budesonida, 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 adrenal (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 exato de ação dos glucocorticosteroides no tratamento da asma e da doença pulmonar crônica obstrutiva 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, comparando budesonida inalada e oral, foi demonstrada, de forma estatisticamente significativa, a eficácia de budesonida inalada, mas não da oral, quando comparada 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.

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

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 hiperreactivos, 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 budesonida 400 microgramas administrados 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.

#### Eixo HHSR

Os estudos realizados em voluntários saudáveis com budesonida demonstraram efeitos relacionados com a dose no cortisol plasmático e urinário. Nas doses recomendadas, a budesonida exerce um efeito significativamente menor sobre a função suprarrenal, quando comparada com a prednisona 10 mg, conforme demonstram os testes 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 no crescimento (de 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 inalador, cerca de 25-30% da dose calibrada é depositada nos pulmões, correspondendo a aproximadamente o dobro da percentagem obtida com o uso do aerossol pressurizado.

A concentração plasmática máxima, após a inalação oral 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 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 sistémica de budesonida inalada através de inalador pressurizado foi calculada em 38% da dose calibrada, só 1/6 desta percentagem resultou do fármaco ingerido.

### Distribuição

O volume de distribuição de 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 ( $\sim 90\%$ ) de biotransformação na primeira passagem através do fígado, em metabolitos de baixa atividade glucocorticosteroide. A atividade glucocorticosteroide dos principais metabolitos, 6 $\beta$ -hidroxibudesonida e 16 $\alpha$ -hidroxiprednisolona, é inferior em 1% à da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado primariamente pelo CYP3A, uma subfamília do citocromo p450.

### Eliminação

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

### Linearidade

A cinética da budesonida em doses clinicamente relevantes apresenta proporcionalidade relativamente à dose.

#### População pediátrica

A budesonida apresenta uma depuração sistémica 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 de aproximadamente 2,3 horas em crianças asmáticas, o que corresponde aproximadamente à verificada nos adultos saudáveis. Em crianças asmáticas tratadas com budesonida (800 microgramas em dose única) a concentração plasmática atingiu C<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> 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 de tecidos linfóides e do córtex suprarrenal, são menos graves ou semelhantes aos observados após a administração de outros glucocorticosteróides.

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 glucocorticosteróides 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 glucocorticosteróides induzam gliomas cerebrais ou neoplasias hepatocelulares primárias no homem.

### 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

#### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada.

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar ou congelar.

Manter o recipiente bem fechado e ao abrigo da humidade.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Budesonida Farmoz é um inalador de pó seco, multidose. Uma dose única é libertada por inalação. O inalador é constituído por diferentes materiais de polipropileno.

As apresentações são de:

- um inalador contendo 100 doses doseadas a 200 microgramas;
- um inalador contendo 200 doses doseadas a 200 microgramas;
- um inalador contendo 50 doses doseadas a 400 microgramas;
- um inalador contendo 100 doses doseadas a 400 microgramas;
- um inalador contendo 200 doses doseadas a 400 microgramas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra

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

Registo nº 5052816 - Um inalador contendo 200 doses doseadas a 200 microgramas  
Registo nº 5052808 - Um inalador contendo 100 doses doseadas a 200 microgramas  
Registo nº 5052840 - Um inalador contendo 200 doses doseadas a 400 microgramas  
Registo nº 5052832 - Um inalador contendo 100 doses doseadas a 400 microgramas  
Registo nº 5052824 - Um inalador contendo 50 doses doseadas a 400 microgramas

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

Data da primeira autorização: 25 de setembro de 2007

|                                       |
|---------------------------------------|
| APROVADO EM<br>13-10-2017<br>INFARMED |
|---------------------------------------|

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO