

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pulmicort Turbuhaler 200 µg
inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Budezonid 200 µg v jednej dávke, v mnohodávkovom, vdychom poháňanom inhalátore prášku Turbuhaler.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pulmicort Turbuhaler je indikovaný:

- pacientom s bronchiálnou astmou, u ktorých základný zápal vyžaduje udržiavaciu liečbu kortikosteroidmi
- pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc CHOCHP u ktorých sa v priebehu prvých 3-6 mesiacov terapie liekom Pulmicort Turbuhaler ukázala priaznivá odpoveď na túto liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Bronchiálna astma

Dávkovanie je individuálne. V tabuľke sú uvedené odporúčané začiatkové dávky a najvyššie odporúčané dávky lieku Pulmicort Turbuhaler podľa toho, aká terapia astmy u pacienta predchádzala.

	Predchádzajúca liečba	Odporúčané začiatkové dávky	Najvyššie odporúčané dávky
Dospelí a starší pacienti	Nesteroidná liečba	200-400 µg raz denne alebo 100-400 µg 2-krát denne	800 µg 2-krát denne
	Inhalačné glukokortikosteroidy	200-400 µg raz denne alebo 100-400 µg 2-krát denne	800 µg 2-krát denne
	Perorálne glukokortikosteroidy	400-800 µg 2-krát denne	800 µg 2-krát denne

Deti – 6 ročné a staršie	Nesteroidná liečba	200-400 µg raz denne alebo 100-200 µg 2-krát denne	400 µg 2-krát denne
	Inhalačné glukokortikosteroidy	200-400 µg raz denne alebo 100-200 µg 2-krát denne	400 µg 2-krát denne
	Perorálne glukokortikosteroidy	200-400 µg 2-krát denne	400 µg 2-krát denne

V prípadoch ťažkej astmy a počas exacerbácie ochorenia môže byť u niektorých pacientov výhodné podať dennú dávku rozdelenú na 3 až 4 dávky.

Udržiavacia dávka

U všetkých pacientov sa má po dosiahnutí úpravy príznakov astmy vytitrovať najnižšia účinná udržiavacia dávka.

Rozsah udržiavacích dávok:

Dospelí: 100 – 1 600 µg denne

Deti: 100 – 800 µg denne.

Dávkovanie raz denne

Celková denná dávka sa spravidla podáva rozdelená v 1-2 dávkach. Podanie lieku raz denne sa môže zväziť u dospelých ako aj u detských pacientov (6 ročných a starších), ktorí potrebujú dennú udržiavaciu dávku 100 až 400 µg budezonidu. Podanie raz denne sa môže indikovať tak u pacientov, ktorým sa nepodávajú glukokortikosteroidy, ako aj u pacientov liečených glukokortikosteroidmi, ktorých ochorenie je pod kontrolou. Dávka sa môže podať ráno alebo večer. Ak sa zdravotný stav zhorší, má sa zvýšiť frekvencia podávania i celková denná dávka.

Začiatok účinku

Zmiernenie príznakov astmy po inhalácii lieku Pulmicort Turbuhaler môže nastať už počas 24 h od začiatku liečby, avšak plný účinok lieku sa prejaví približne v priebehu 1-2 týždňov, prípadne i viac, od začiatku liečby.

Upozornenie na správne zaobchádzanie s inhalátorom Turbuhaler

Turbuhaler je vdychom poháňaný inhalátor, čo znamená, že pri inhalácii cez náustok sa liečivo spolu s vdychovaným vzduchom dostáva do pľúc.

POZOR: Je dôležité inštruovať pacienta nasledovne:

- aby si pozorne prečítal návod na použitie v písomnej informácii pre používateľa,
- aby vdychoval cez náustok silne a hlboko, čím si zabezpečí dodanie optimálnej dávky liečiva do pľúc,
- aby nikdy cez Turbuhaler nevydychoval,
- aby si po aplikácii každej predpísanej dávky vypláchol ústa vodou, čím sa obmedzí riziko vzniku orofaryngeálnej kandidózy.

Po inhalácii cez Turbuhaler pacient nemusí cítiť žiadnu chuť ani pociťovať, že vdýchol liečivo, pretože množstvo podaného liečiva je malé.

Pacienti neliečení glukokortikosteroidmi

Pacienti, ktorých stav si vyžaduje udržiavaciu liečbu astmy, môžu mať prínos z terapie liekom Pulmicort Turbuhaler v odporúčaných dávkach (pozri vyššie uvedenú tabuľku).

U pacientov, ktorí nezareagujú primerane na začiatkovú dávku, môže viesť k úprave astmy podanie vyšších dávok.

Pacienti, ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu inhalačnými glukokortikosteroidmi

Klinické skúšky u ľudí ukázali, že budezonid podaný inhalátorom Turbuhaler má lepší účinok ako rovnaké množstvo tohto liečiva podané tlakovým dávkovacím aerosólom (pMDI). Ak teda zmeníme liečbu pacienta, u ktorého sa dosiahlo zvládnutie astmy podávaním lieku Pulmicort spray, na Pulmicort Turbuhaler, je možné znížiť dávkovanie až na polovicu dávky, ktorú pacient užíval vo forme pMDI. Aj u pacientov, u ktorých sa mení liečba inými inhalačnými kortikosteroidmi na Pulmicort Turbuhaler, sa má po začiatočnom podaní podobnej dávky lieku Pulmicort Turbuhaler ako predošlého inhalačného kortikosteroidu, zvážiť jej zníženie.

Pacienti, ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu perorálnymi glukokortikosteroidmi

Pri podávaní lieku Pulmicort Turbuhaler sa perorálne podávaný glukokortikosteroid môže vysadiť, alebo jeho dávka sa môže znížiť pri zachovaní alebo zlepšení kontroly príznakov astmy. Keď sa začne s prechodom z perorálnych steroidov na Pulmicort, musí byť pacient v relatívne stabilizovanom stave. Vysoká dávka Pulmicortu sa potom podáva v kombinácii s predtým užívanými dávkami perorálnych steroidov po dobu približne 10 dní. Následne sa má dávka perorálnych steroidov postupne znižovať (napríklad o 2,5 miligramu prednizolónu alebo jeho ekvivalentu každý mesiac) na najnižšiu možnú úroveň. Dôrazne sa odporúča, aby toto znižovanie bolo pomalé. V mnohých prípadoch je možné perorálne podávaný glukokortikosteroid úplne nahradiť podávaním lieku Pulmicort Turbuhaler. Pre ďalšie informácie týkajúce sa vysadenia kortikosteroidov pozri časť 4.4. Počas znižovania dávok sa môžu u niektorých pacientov objaviť systémové príznaky vysadenia kortikosteroidu, napr. bolesti zhybov a svalov, ochabnutosť a depresia, a to aj napriek udržaniu či dokonca zlepšeniu pľúcnych funkcií. Takýchto pacientov treba povzbudzovať, aby aj naďalej užívali Pulmicort Turbuhaler, je však potrebné ich sledovať, či sa u nich neobjavia známky nadobličkovej nedostatočnosti. Ak sa objavia, dávky systémových kortikosteroidov sa majú dočasne zvýšiť, a potom pokračovať so znižovaním dávok pomalšie. Pri strese, alebo ak sa objavia ťažké záchvaty astmy, môže byť potrebné takýmto pacientom podávať systémové kortikosteroidy.

CHOCHP

Odporúčaná dávka lieku Pulmicort Turbuhaler je 400 µg dvakrát denne. Pre pacientov s CHOCHP, ktorí sú nastavení na perorálne glukokortikoidy a začínajú užívať Pulmicort Turbuhaler, platia rovnaké pokyny pre znižovanie perorálnych dávok, ako je opísané v časti "Dávkovanie a spôsob podávania - *Bronchiálna astma*".

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na budezonid v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pulmicort Turbuhaler nie je určený na dosiahnutie rýchlej úľavy pri akútnom záchvate astmy, kedy sa majú použiť inhalačné krátko pôsobiace bronchodilatanciá. Ak liečba takýmito liekmi nie je účinná, alebo ak pacient potrebuje viac inhalačných dávok ako obvykle, musí vyhľadať lekársku pomoc. V takejto situácii treba zvážiť potrebu zosilnenej protizápalovej liečby, napr. vyššie dávky inhalačne podávaného budezonidu resp. liečebnú kúru perorálnymi kortikosteroidmi. Pri exacerbácii CHOCHP sa má podávať ďalšia liečba podľa uváženia ošetrojúceho lekára.

Zvláštnu pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých sa mení liečba z perorálnych steroidov, nakoľko u nich môže pretrvávajúť riziko poškodenia funkcie nadobličiek dlhý čas. Rizikoví môžu byť aj pacienti, ktorí vyžadovali liečbu vysokými dávkami záchranných kortikosteroidov alebo prolongovanú liečbu najvyššími odporúčanými dávkami inhalačných kortikosteroidov. U týchto pacientov sa počas ťažkého stresu môžu prejavovať prejavy a príznaky nadobličkovej nedostatočnosti. Počas obdobia zvýšeného stresu alebo elektívnych chirurgických zákrokov sa má zvážiť dodatočná systémová kortikosteroidová substitúcia.

Počas obdobia znižovania dávok sa niektorí pacienti celkovo zle cítia, napr. vyskytujú sa u nich bolesti svalov a zhybov. Na celkovo nedostatočný účinok glukokortikoidov treba myslieť vždy, ak sa v zriedkavých prípadoch objavia také príznaky, akými sú únava, bolesť hlavy, nauzea a vracanie.

V takýchto prípadoch je niekedy nutné dočasne zvýšiť dávku perorálne podávaných glukokortikosteroidov.

Pri nahradení systémového podávania steroidov inhalačnou terapiou sa niekedy demaskujú alergie, napr. rinitída resp. ekzém, ktoré predtým boli systémovo podávaným liečivom prekryté. Takéto alergie treba symptomaticky zvládnuť podávaním antihistaminík resp. liekov na lokálne použitie.

Eliminácia glukokortikosteroidov môže byť ovplyvnená poruchami funkcií pečene. Farmakokinetika budezonidu po intravenóznom podaní u pacientov s cirhózou je však veľmi podobná farmakokinetike tohto liečiva podaného zdravým osobám. Po perorálnom podaní bola farmakokinetika budezonidu negatívne ovplyvnená poruchami funkcie pečene, čoho dôkazom bolo zvýšenie systémovej biologickej dostupnosti liečiva. Táto skutočnosť však nemá veľký klinický význam pokiaľ ide o Pulmicort Turbuhaler, pretože po jeho inhalačnom podaní prispieva časť liečiva, ktorá sa dostáva do organizmu perorálne, iba veľmi málo k systémovej dostupnosti.

V štúdiách *in vivo* sa ukázalo, že perorálne podanie ketokonazolu a itrakonazolu (inhibítora aktivity enzýmu CYP3A4 v pečeni a v črevnej sliznici, pozri časť 4.5) môže zvýšiť expozíciu organizmu voči budezonidu. Táto skutočnosť má malý klinický význam pri krátkodobej (1-2 týždne) liečbe, avšak má sa vziať do úvahy počas dlhodobej liečby.

Má sa vyhnúť súbežnému podaniu s ketokonazolom, s inhibítormi HIV proteázy alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A4. Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním liečiv má byť podľa možnosti čo najdlhší (pozri časť 4.5).

Dlhodobé lokálne a systémové účinky lieku Pulmicort Turbuhaler u človeka nie sú úplne známe. Môžu sa objaviť systémové účinky inhalačného kortikosteroidu, hlavne vtedy ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach. Ich výskyt je oveľa menej pravdepodobný pri aplikácii inhalačných v porovnaní s perorálne podávanými kortikosteroidmi. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné znaky potlačenie funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie minerálovej kostnej density, kataraktu, glaukóm a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (obzvlášť u detí). Dávka sa má vytitrovať na najnižšiu účinnú udržiavaciu dávku po tom, ako sa dosiahlo zmiernenie príznakov astmy.

Odporúča sa, aby bola u detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi pravidelne monitorovaná ich výška. Ak dôjde k spomaleniu rastu, liečba sa má prehodnotiť, s cieľom zníženia dávky inhalačných kortikosteroidov. Pozorne sa musia zvážiť výhody kortikosteroidovej liečby oproti možnému riziku potlačenia rastu. Okrem toho sa má zvážiť vyšetrenie pacienta pediatrom-pneumológom.

Špeciálna opatnosť je potrebná u pacientov s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou, plesňovou alebo vírusovou infekciou dýchacích ciest.

Počas liečby inhalačnými kortikosteroidmi sa môže objaviť orálna kandidóza. Táto infekcia môže vyžadovať liečbu vhodnou antimykotickou terapiou a u niektorých pacientov môže byť nevyhnutné prerušenie liečby (pozri časť 4.2).

Rovnako ako pri iných inhalačných terapiách sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, s okamžitým zvýšením piskotu po podaní dávky. V takomto prípade treba liečbu inhalačným budezonidom okamžite prerušiť, pacient má byť vyšetrený a podľa potreby má byť začatá alternatívna liečba.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP. Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli pozorované interakcie budezonidu s inými liečivami, ktoré sa používajú na liečbu astmy. CYP3A4, ktorý patrí do skupiny enzýmov príbuzných s cytochrómom P450, je priamo zodpovedný za metabolizmus budezonidu. Inhibítory tohto enzýmu (napr. ketokonazol a itraconazol) preto môžu zvyšovať expozíciu organizmu voči budezonidu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na to, že nie sú dostupné údaje podporujúce odporúčané dávkovanie, je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii. Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním liečiv má byť podľa možnosti čo najdlhší a môže sa taktiež zväžiť zníženie dávky budezonidu.

Obmedzené údaje o interakcii pri vysokej dávke inhalačného budezonidu naznačujú, že pri súbežnom podávaní inhalačného budezonidu (jedna 1000 µg dávka) spolu s itraconazolom, 200 mg raz denne, sa môže objaviť výrazné zvýšenie plazmatických hladín (v priemere štvornásobne).

Pozorovali sa zvýšené plazmatické koncentrácie a zvýšenie účinkov kortikosteroidov u žien liečených estrogénmi a antikoncepčnými steroidmi, ale nepozoroval sa žiadny efekt pri súčasnom užívaní budezonidu a nízkych dávok kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Cimetidín podaný v odporúčaných dávkach má malý, klinicky nevýznamný účinok na farmakokinetiku perorálne podaného budezonidu.

Keďže funkcia nadobličiek môže byť potlačená, ACTH stimulačný test na diagnostiku insuficiencie hypofýzy môže ukazovať falošné výsledky (nízke hodnoty).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Väčšina výsledkov prospektívnych epidemiologických štúdií a celosvetových postmarketingových údajov nebola schopná odhaliť zvýšené riziko nežiaducich účinkov pre plod alebo novorodenca pri používaní inhalačného budezonidu počas gravidity. Pre plod i pre matku je dôležité udržiavať adekvátnu liečbu astmy počas gravidity. Podobne ako aj pri iných liečivách podávaných počas gravidity má sa zväžiť prínos podávania budezonidu pre matku voči riziku pre plod.

Má sa zväžiť inhalačné podávanie glukokortikosteroidov, pretože systémové účinky inhalačných glukokortikoidov v dávkach, potrebných na dosiahnutie podobných účinkov na dýchací systém ako po aplikácii perorálnych glukokortikoidov, sú menšie.

Budezonid sa vylučuje do materského mlieka. Pri podávaní lieku Pulmicort Turbuhaler v terapeutických dávkach sa však neočakávajú žiadne nežiaduce účinky na dojčené dieťa. Pulmicort Turbuhaler sa môže podávať počas dojčenia.

Udržiavacia liečba inhalačným budezonidom (200 alebo 400 µg dvakrát denne) u dojčiacich žien s astmou vedie k zanedbateľnej systémovej expozícii budezonidu u dojčených detí.

Vo farmakokinetickej štúdií bola odhadovaná denná dávka pre dojčené dieťa 0,3 % z dennej dávky podanej matke pre obidve denné dávky priemerná plazmatická koncentrácia bola u dojčených detí odhadnutá na 1/600 koncentrácie pozorovanej v plazme matky za predpokladu kompletnej perorálnej

biologickej dostupnosti u dieťaťa. Koncentrácie budezonidu v plazme dojčených detí boli nižšie, ako je limit kvantifikácie.

Na základe údajov o inhalačne podávanom budezonide a skutočnosti, že budezonid vykazuje lineárne farmakokinetické vlastnosti v intervaloch terapeutických dávok po nazálnom, inhalačnom, perorálnom a rektálnom podaní je pri terapeutických dávkach budezonidu očakávaná nízka expozícia dojčaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pulmicort Turbuhaler nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúšky, literárne údaje a postmarketingové skúsenosti naznačujú, že sa môžu objaviť nasledujúce nežiaduce účinky.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Výskyt	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	Kandidové infekcie v orofaryngu, pneumónia (u pacientov s CHOCHP)
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Okamžité a oneskorené hypersenzitívne reakcie, zahrňujúce výsev na koži, kontaktnú dermatitídu, urtikáriu, angioedém a anafylaktickú reakciu
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	Prejavy a príznaky systémových účinkov kortikosteroidu, zahrňujúce supresiu funkcie nadobličiek a spomalenie rastu*
Poruchy oka	Menej časté	Katarakta, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
	Neznáme	Glaukóm
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť, depresia
	Zriedkavé	Nepokoj, nervozita, zmeny v správaní (prevažne u detí)
	Neznáme	Poruchy spánku, psychomotorická hyperaktivita, agresivita
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ, zachrípnutie, podráždenie hrdla
	Zriedkavé	Bronchospazmus, dysfónia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Krvné podliatiny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalový spazmus
Poruchy nervového systému	Menej časté	Tremor**

* odkazuje sa na deti a dospievajúcich, pozri nižšie

** na základe frekvencie hlásenej z klinických štúdií

V zriedkavých prípadoch inhalácia liečiva môže spôsobiť bronchospazmus neznámym mechanizmom. V zriedkavých prípadoch, po inhalačnom podaní glukokortikosteroidov sa môžu objaviť prejavy a príznaky systémového účinku glukokortikosteroidov, pravdepodobne v závislosti od dávky, dĺžky expozície, paralelnej alebo predchádzajúcej expozície iným glukokortikosteroidom a od individuálnej vnímavosti.

V placebom kontrolovaných štúdiách bola katarakta hlásená menej často aj v placebovej skupine.

Klinické štúdie s 13 119 pacientmi liečenými inhalačným budezonidom a so 7 278 pacientmi užívajúcimi placebo boli združené. Frekvencia úzkosti bola 0,52 % pri inhalačnom budezonide a 0,63 % pri placebe; frekvencia depresie bola 0,67 % pri inhalačnom budezonide a 1,15 % pri placebe.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na riziko spomalenia rastu u detí sa má rast monitorovať, ako je opísané v časti 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neočakáva sa, že by akútne predávkovanie liekom Pulmicort Turbuhaler predstavovalo klinický problém, a to ani po podaní nadmerných dávok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antiastmatiká, inhalačné glukokortikoidy

ATC kód: R03BA02

Topický protizápalový účinok

Presný mechanizmus účinku glukokortikosteroidov v liečbe astmy a CHOCHP nie je úplne známy. Významnú úlohu má pravdepodobne protizápalový účinok, napr. inhibícia uvoľňovania mediátorov zápalu a inhibícia imunitnej odpovede sprostredkovanej cytokínmi. Vnútna účinnosť budezonidu meraná ako afinita ku glukokortikoidnému receptoru je približne 15-násobne vyššia ako účinnosť prednizolónu.

Klinická skúška s astmatickými pacientmi, v rámci ktorej sa porovnávalo inhalačné a perorálne podávanie budezonidu, preukázala štatisticky významne vyššiu účinnosť inhalačne, ale nie perorálne podávaného budezonidu v porovnaní s placebom. Teda terapeutický účinok konvenčných dávok budezonidu podávaného inhalačne sa dá do značnej miery vysvetliť priamym účinkom na dýchací systém.

V provokačných štúdiách so zvieratami a s pacientmi vykazoval budezonid antianafylaktické a protizápalové účinky, ktoré sa manifestovali ako zmenšenie bronchiálnej obštrukcie pri včasných i neskorých alergických reakciách.

Exacerbácia astmy

Inhalovaný budezonid, podaný raz alebo dvakrát denne, účinne predchádzal exacerbácii astmy u detí aj dospelých.

Námahou indukovaná astma

Liečba inhalačným budezonidom podávaným v jednej alebo vo dvoch dávkach denne účinne predchádzala námahou vyvolanej bronchokonstrikcii.

Reaktivita dýchacích ciest

Budezonid znižoval reaktivitu dýchacích ciest u hyperreaktívnych pacientov na priamy i nepriamy podnet.

CHOCHP

U pacientov s miernou alebo so stredne ťažkou CHOCHP viedlo podávanie lieku Pulmicort Turbuhaler v dávkach 400 µg dvakrát denne k zlepšeniu FEV₁ v porovnaní s placebom, čo sa udržiavalo počas troch rokov liečby.

Funkcia adrenokortikotropnej osi

V odporúčaných dávkach má Pulmicort Turbuhaler signifikantne slabší účinok na funkciu nadobličky ako 10 mg prednizónu (podľa výsledkov testu s ACTH).

Štúdie s liekom Pulmicort Turbuhaler na zdravých dobrovoľníkoch ukázali dávkovo závislý účinok na hladiny kortizolu v plazme a v moči. V odporúčaných dávkach má Pulmicort Turbuhaler podstatne menší vplyv na funkciu nadobličiek ako prednizón 10 mg, ako to vyplýva z ACTH testu.

Rast

Zaznamenalo sa počiatočné malé a prechodné zníženie rastu (približne o 1 cm), ktoré sa obvykle vyskytlo počas prvého roku liečby. Dlhodobé štúdie v klinickej praxi naznačujú, že deti a dospievajúci liečení inhalačným budezonidom v priemere dosahujú svoju cieľovú výšku v dospelosti. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií, v ktorej dávka budezonidu nebola zvyčajne titrovaná na najnižšiu účinnú dávku, deti a dospievajúci liečení inhalačným budezonidom boli však v dospelosti v priemere o 1,2 cm nižší ako tí, ktorí dostávali placebo. Titráciu na najnižšiu účinnú dávku a sledovanie rastu detí pozri v časti 4.4.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia

U 157 detí (vo veku 5-16 rokov) liečených priemernou dennou dávkou 504 µg počas 3-6 rokov bolo urobené vyšetrenie štrbinovou lampou. Nálezky boli porovnané s hodnotami vekovo porovnateľných 111 detí s astmou. Inhalačný budezonid nebol spojený so zvýšeným výskytom zadnej subkapsulárnej katarakty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní budezonidu cez inhalátor Turbuhaler, približne 25-35 % uvoľnenej dávky sa deponuje do pľúc, čo je približne dvojnásobok dávky dosiahnutej prostredníctvom pMDI.

Po opakovanej inhalácii (cez ústa) 800 µg budezonidu dvakrát denne sa dosiahne maximálna koncentrácia v plazme približne 4 nmol/l v priebehu približne 30 minút. Systémová dostupnosť budezonidu podaného cez Turbuhaler sa odhaduje na 38 % uvoľnenej dávky, z toho len asi 1/6 pochádza z prehltnutého liečiva.

Maximálna plazmatická koncentrácia a profil plochy pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie užívateľovi sa zvyšujú lineárne s dávkou, ale po opakovaných dávkach (3 týždne liečby) sú mierne vyššie (20-30 %), ako po jednej dávke. Pľúcna depozícia u zdravých jedincov sa odhaduje na 34 % ± 10 % odmeranej dávky (aritmetický priemer ± SD), zatiaľ čo 22 % bolo zadržaných v náustku a zvyšok (približne 45 % odmeranej dávky) bol prehltnutý.

Distribúcia

Distribučný objem budezonidu je približne 3 l/kg. Priemerná väzba na bielkoviny plazmy je 85-90 %.

Biotransformácia

Budezonid podlieha pri prvej pasáži pečňou excesívnej (približne 90 %) biotransformácii na metabolity s nízkou glukokortikosteroidnou aktivitou. Glukokortikosteroidná aktivita hlavných metabolitov, 6β-hydroxybudezonidu a 16α-hydroxyprednizolónu predstavuje menej ako 1 % aktivity budezonidu. Metabolizmus budezonidu je priamo sprostredkovaný enzýmom CYP3A, ktorý patrí do skupiny enzýmov príbuzných s cytochrómom P450.

Eliminácia

Metabolity budezonidu sa vylučujú priamo alebo v konjugovanej forme, hlavne obličkami. V moči nebol zistený nezmenený budezonid. Budezonid má rýchly systémový klírens (približne 1,2 l/min) a polčas v plazme po intravenóznom podaní je 2 až 3 hodiny.

Linearita

Kinetika budezonidu je v dávkach používaných v klinickej praxi závislá na dávke.

Deti a dospievajúci

Systémový klírens budezonidu je približne 0,5 l/min u 4-6 ročných detí s astmou. Na 1 kg telesnej hmotnosti je klírens u detí približne o 50 % vyšší ako u dospelých. U detí s astmou je terminálny polčas budezonidu po inhalácii približne 2,3 hodiny, čo je približne rovnaké ako u zdravých dospelých. U astmatických detí liečených Pulmicortom Turbuhaler (jedna 800 µg dávka) koncentrácia v plazme dosiahla C_{max} (4,85 nmol/l) 13,8 minút po inhalácii a potom rýchlo klesla, AUC bola 10,3 nmol·h/l. Hodnota AUC je vo všeobecnosti porovnateľná s AUC u dospelých pri rovnakej dávke, ale hodnota C_{max} býva u detí vyššia. Pľúcna depozícia u detí (31 % nominálnej dávky) je podobná depozícii nameranej u zdravých dospelých (34 % nominálnej dávky).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky testov akútnej, subakútnej a chronickej toxicity ukázali, že systémové účinky budezonidu, napr. zníženie prírastkov telesnej hmotnosti, atrofia lymfatických tkanív a kôry nadobličiek, sú menej závažné alebo podobné ako účinky pozorované po podávaní iných glukokortikosteroidov. Pri hodnotení v šiestich testovacích systémoch budezonid nevykazoval žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky.

Zvýšená incidencia gliómov mozgu, ktorá sa opísala u samcov potkanov v jednej skúške na karcinogenitu, sa v opakovanej skúške nepotvrdila: incidencia gliómov v jednotlivých testovaných skupinách, ktoré dostávali liečivo (budezonid, prednizolón, triamcinolón acetonid), sa nelíšila od kontrolných skupín.

Zmeny na pečeni (primárne hepatocelulárne novotvary), ktoré sa zistili u samcov potkanov v pôvodnej štúdiu karcinogenity, sa v opakovanej štúdiu s budezonidom ani s porovnávanými glukokortikosteroidmi nepozorovali. Tieto účinky s najväčšou pravdepodobnosťou súvisia s receptorovým účinkom a predstavujú teda účinok tejto triedy látok. Dostupné klinické skúsenosti nesvedčia o tom, že by budezonid alebo iné glukokortikosteroidy vyvolávali gliómy mozgu alebo primárne hepatocelulárne novotvary u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pulmicort Turbuhaler neobsahuje žiadne pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte inhalátor dôkladne uzatvorený.
Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pulmicort Turbuhaler je vdychom poháňaný mnohodávkový inhalátor suchého prášku. Inhalátor má otočný dávkovač a je vyrobený z rôznych druhov plastických materiálov. Hlavnými časťami inhalátora sú: náustok, otočný dávkovač a uzáver. Balenie obsahuje písomnú informáciu pre používateľa a papierovú škatuľku.

Veľkosť balenia: 100 dávok x 200 µg, 200 dávok x 200 µg.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB, Södertälje, Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0005/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 1995
Dátum posledného predĺženia: 17. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2021