

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

#### **Pulmicort 0,5 mg/ml**

suspensia pre rozprašovač

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Budezonid 0,5 mg v 1 ml suspenzie

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Suspensia pre rozprašovač.

Biela až takmer biela suspenzia v jednodávkovej plastovej ampulke.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Pulmicort suspenzia pre rozprašovač je indikovaný pacientom s bronchiálnou astmou, ktorí kvôli zvládnutiu zápalu dýchacích ciest vyžadujú udržiavaciu liečbu glukokortikosteroidmi, keď je použitie inhalátora v tlakovom obale alebo práškového inhalátora neuspokojivé alebo nevhodné.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie lieku Pulmicort suspenzia pre rozprašovač je individuálne, môže sa podávať raz alebo dvakrát denne.

##### Úvodná dávka

*Dospelí a starší pacienti:* celková denná dávka je 1-2 mg.

*Deti vo veku 6 mesiacov a staršie:* celková denná dávka je 0,25-0,5 mg.

V indikovaných prípadoch sa dávkovanie môže zvýšiť až na 1 mg denne.

##### Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je individuálna. Po dosiahnutí žiadaného klinického účinku udržiavacia dávka sa môže postupne znižovať na najnižšiu dávku, ktorá zabezpečí zvládnutie symptómov ochorenia.

U dospelých a starších pacientov udržiavacia dávka je v rozsahu 0,5-4 mg denne, vo veľmi ťažkých prípadoch sa môže dávka zvýšiť. U detí vo veku od 6 mesiacov a u starších udržiavacia dávka je v rozsahu 0,25-2 mg denne.

##### Dávkovanie raz denne

Dávkovanie raz denne sa môže zväziť u dospelých ako aj detských pacientov, ktorí potrebujú dennú udržiavaciu dávku 0,25-1 mg budezonidu. Podanie raz denne sa môže indikovať tak u pacientov, ktorým sa nepodávajú perorálne kortikosteroidy, ako aj u pacientov liečených inhalačnými glukokortikosteroidmi, ktorých ochorenie je pod kontrolou. Dávka sa môže podávať 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 suspenzia pre rozprašovač môže nastať už počas 3 dní od začiatku liečby, hoci plný účinok lieku sa prejaví približne v priebehu 2-4 týždňov od začiatku liečby, prípadne i viac.

### Pacienti liečení perorálnymi glukokortikosteroidmi

Pulmicort suspenzia pre rozprašovač môže nahradiť alebo významne znížiť dávky perorálnych glukokortikosteroidov pri udržaní rovnakého alebo lepšieho stavu astmy. Keď sa začne s prechodom z perorálnych steroidov na Pulmicort, musí byť pacient v relatívne stabilnej fáze. Vysoká dávka Pulmicortu sa podáva v kombinácii s predtým užívanými dávkami perorálnych steroidov po dobu približne 10 dní. Potom sa má dávka perorálnych steroidov postupne znižovať (napríklad o 2,5 miligramov 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 suspenzia pre rozprašovač. 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 kĺbov a svalov, malátnosť, únava, depresie a to aj napriek udržaniu či dokonca zlepšeniu pľúcnych funkcií. Takýchto pacientov je treba povzbudzovať, aby naďalej užívali Pulmicort suspenzia pre rozprašovač, je však potrebné pozorovať, či sa u nich neobjavia známky nadobličkovej nedostatočnosti. Ak sa objavia, dočasne sa majú zvýšiť dávky systémových kortikosteroidov a potom pokračovať so znižovaním dávok pomalšie. Pri strese alebo výskyte ťažkého astmatického záchvatu môže byť potrebné takýmto pacientom podávať systémové kortikosteroidy.

### Dávkovanie a miešateľnosť

Pulmicort suspenzia pre rozprašovač sa môže miešať s 0,9 % roztokom chloridu sodného a s roztokmi pre rozprašovač napr. s terbutalínom, salbutamolom, fenoterolom, acetylcysteínom, kromoglykátom sodným alebo s roztokom ipratropia. Zmes sa má spotrebovať do 30 minút.

### **Dávkovacia tabuľka**

<b>Dávkovanie (mg)</b>	<b>Objem lieku Pulmicort suspenzia pre rozprašovač 0,5 mg/ml</b>
0,25	-
0,5	-
0,75	-
1	2 ml
1,5	3 ml
2	4 ml

V prípade riedenia Pulmicortu 0,5 mg/ml na nižšiu silu (0,25 mg/ml) má sa zmiešať s 0,9 % roztokom chloridu sodného na výsledný objem 2 ml.

### Pokyny na správne použitie nebulizátora

Liek Pulmicort suspenzia pre rozprašovač sa používa pomocou nebulizátora, náustka alebo tvárovej masky. Nebulizátor sa pripojí na kompresor, ktorý má potrebný prietok (5-8 l/min) a plniaci objem 2-4 ml.

**POZOR:** Je dôležité inštruovať pacienta nasledovne:

- Pred použitím je potrebné, aby si pacient pozorne prečítal návod na použitie, ktorý sa nachádza v každom balení.
- Ultrazvukové nebulizátory nie sú vhodné na podávanie lieku Pulmicort suspenzia pre rozprašovač, a preto sa neodporúčajú.
- Po každej inhalácii je potrebné vypláchnuť ústnu dutinu vodou na zníženie rizika vzniku plesňových ochorení v orofaryngu.
- Po použití tvárovej masky je nutné umyť si tvár, aby sa predišlo podráždeniu kože.

- Nebulizátor je potrebné čistiť a udržiavať v súlade s pokynmi výrobcu.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na budezonid alebo na iné zložky obsiahnuté v lieku.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pulmicort suspenzia pre rozprašovač nie je určený na zvládnutie akútneho stavu astmy, pri ktorom sú potrebné krátkodobo pôsobiace bronchodilatátory. Ak liečba takýmito liekmi nie je účinná, alebo ak pacient potrebuje viac inhalačných dávok ako obvykle, musí vyhľadať lekársku pomoc. V takejto situácii je treba zväžiť potrebu zosilnenej protizápalovej liečby, napr. vyššie dávky inhalačne podávaného budezonidu, resp. liečebnú kúru perorálnymi kortikosteroidmi.

Zvláštnu pozornosť je 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 znaky a symptómy nadobličkovej nedostatočnosti. Počas obdobia zvýšeného stresu alebo elektívnych chirurgických zákrokov sa má zväžiť dodatočná systémová kortikosteroidová substitúcia.

Počas obdobia znižovania dávok sa niektorí pacienti celkovo zle cítia, napr. sa u nich vyskytujú bolesti svalov a kĺbov. Na celkovo nedostatočný účinok glukokortikoidov je treba myslieť vždy, ak sa v zriedkavých prípadoch objavajú také príznaky, ako je 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 potlačené. Takéto alergie je treba symptomaticky zvládnuť podávaním antihistaminík resp. liekov na lokálne použitie.

Eliminácia glukokortikosteroidov môže byť ovplyvnená poruchami funkcií pečene, čo môže byť klinicky významné u pacientov s ťažkým poškodením pečene.

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 ak je liečba dlhodobá.

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 suspenzia pre rozprašovač u človeka nie sú úplne známe. Môžu sa objaviť systémové účinky inhalačného kortikosteroidu, hlavne vtedy ak sa podáva dlhodo 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 denzity, 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 dlhodo 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 zväžiť výhody kortikosteroidovej liečby oproti možnému riziku potlačenia rastu. Okrem toho sa má zväžiť 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 je treba liečbu inhalačným budezonidom okamžite prerušiť, pacient má byť vyšetrený a podľa potreby má byť zahájená 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 zväziť 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 zväziť prínos podávania budezonidu pre matku voči riziku pre plod.

Má sa zväziť 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 suspenzia pre rozprašovač v terapeutických dávkach sa však neočakávajú žiadne nežiaduce účinky na dojčené dieťa. Pulmicort suspenzia pre rozprašovač 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**

Liečba liekom Pulmicort suspenzia pre rozprašovač neovplyvňuje 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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Výskyt</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
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	Znaky a symptómy 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 na popis vybraných nežiaducich účinkov, pozri nižšie

\*\* 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 liečby, paralelnej alebo predchádzajúcej expozície glukokortikosteroidom a od individuálnej vnímavosti.

V niektorých prípadoch sa môže po použití tvárovej masky objaviť podráždenie kože na tvári, ako príklad hypersenzitívnej reakcie. Po použití tvárovej masky je nutné umyť si tvár, aby sa predišlo podráždeniu kože.

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

Akútne predávkovanie liekom Pulmicort suspenzia pre rozprašovač (dokonca vo veľmi vysokých dávkach) nemá predstavovať žiadny klinický problém.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** antiastmatikum, glukokortikoid

ATC kód: R03BA02

Budezonid je glukokortikoid s výrazným miestnym protizápalovým účinkom.

#### ***Topický protizápalový účinok***

Presný mechanizmus účinku glukokortikosteroidov v liečbe astmy 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 glukokortikoidovému receptoru je približne 15-násobne vyššia ako účinnosť prednizolónu. Klinická skúška u pacientov s astmou, v rámci ktorej sa porovnávalo inhalačné a perorálne podávanie budezonidu, preukázala štatisticky významne vyššiu účinnosť inhalačne podávaného budezonidu v porovnaní s placebom, pričom perorálne podávaný liek nebol štatisticky významne účinnejší ako placebo. Teda terapeutický účinok konvenčných dávok budezonidu podávaného inhalačne sa dá do značnej miery vysvetliť priamym účinkom na dýchací systém.

V provokačných štúdiách na zvieratách a pacientoch 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 bola účinná aj na prevenciu námahou vyvolanej bronchokonstrikcie.

#### ***Reaktivita dýchacích ciest***

Budezonid znižoval reaktivitu dýchacích ciest na histamín a metacholín u hyperreaktívnych pacientov.

#### ***Rast***

Astma, ako aj inhalačné glukokortikosteroidy, môžu ovplyvniť rast. Tento vplyv sa skúmal u 519 detí (vo veku od 8 mesiacov do 9 rokov) v troch randomizovaných otvorených skúškach. Výsledky skúšky nepotvrdili žiadny výrazný rozdiel v raste detí, ktoré boli liečené liekom Pulmicort suspenzia pre rozprašovač alebo konvenčnou liečbou astmy. Dve klinické skúšky (n=239 a 72) jednotlivo preukázali po jednom roku liečby liekom Pulmicort suspenzia pre rozprašovač zvýšenie rastu o 7 a 8 mm v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou konvenčným spôsobom vrátane inhalačných glukokortikosteroidov (štatisticky nevýznamné), kým v ďalšej skúške (n=208) bol preukázaný rast o 8 mm nižší pri liečbe liekom Pulmicort suspenzia pre rozprašovač ako konvenčnou metódou liečby bez inhalovaných glukokortikosteroidov (štatisticky významná odchýlka).

#### ***Vplyv na koncentráciu kortizolu v plazme:***

Štúdie s Pulmicortom Turbuhaler u zdravých dobrovoľníkov ukázali dávkovo závislý vplyv na kortizol 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### **Absorpcia**

U dospelých celková dostupnosť budesonidu podaného pomocou nebulizátora je približne 15 % uvoľnenej dávky a 40-70 % dávky podanej pacientom. Malý zlomok systémovej dostupnosti látky pochádza z prehltnutého liečiva. Maximálna koncentrácia v plazme približne 10-30 min. po inhalácii je približne 4 nmol/l po podaní 2 mg.

### **Distribúcia**

Distribučný objem budesonidu je približne 3 l/kg. Väzba na bielkoviny plazmy je priemerne 85-90 %.

### **Biotransformácia**

Budesonid podlieha pri prvej pasáži pečňou excesívnej (vyše 90 %) biotransformácii na metabolity s nízkou glukokortikosteroidnou aktivitou. Glukokortikosteroidná aktivita hlavných metabolitov, 6 $\beta$ -hydroxybudesonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednizolónu je menej ako 1 % aktivity budesonidu. Metabolizmus budesonidu je priamo ovplyvňovaný enzýmom CYP3A, ktorý patrí do skupiny enzýmov príbuzných s cytochrómom P450.

### **Eliminácia**

Metabolity budesonidu sa vylučujú priamo alebo v konjugovanej forme, hlavne obličkami. V moči nebol zistený nezmenený budesonid. Budesonid má rýchly systémový klírens (približne 1,2 l/min) u zdravých dospelých jedincov a polčas v plazme po intravenóznom podaní je 2 až 3 hodiny.

### **Linearita**

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

### **Deti**

U astmatických detí vo veku 4-6 rokov je celková dostupnosť budesonidu po podaní pomocou nebulizátora približne 6 % nominálnej dávky a 26 % podanej dávky. Systémová dostupnosť je u detí asi o polovicu menšia ako u zdravých dospelých jedincov.

U astmatických detí vo veku od 4-6 rokov po podaní 1 mg dávky sa dosahuje maximálna koncentrácia v plazme približne po 20 min a je približne 2,4 nmol/l.

U astmatických detí vo veku 4-6 rokov má budesonid celkový klírens asi 0,5 l/min. U detí je klírens na 1 kg hmotnosti približne o 50 % vyšší ako u dospelých. U astmatických detí je polčas rozpadu budesonidu asi 2,3 h, čo je približne rovnaká hodnota v porovnaní so zdravými dospelými jedincami. Hodnoty ( $C_{max}$  a AUC) budesonidu v jednorazovej dávke 1 mg pomocou nebulizátora deťom vo veku 4-6 rokov sú porovnateľné s hodnotami zdravých dospelých jedincov, u ktorých bola podaná taká istá dávka pomocou nebulizátora.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky testov akútnej, subakútnej a chronickej toxicity ukázali, že systémové účinky budesonidu, 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 budesonid nevykazoval žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky.

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

V jednej z dvoch opakovaných skúšok s budesonidom, rovnako ako s porovnávanými glukokortikosteroidmi boli zaznamenané zmeny na pečeni (primárne hepatocelulárne novotvary), ktoré sa zistili u samcov potkanov v pôvodnej štúdií karcinogenity.

Tieto účinky s najväčšou pravdepodobnosťou súvisia s receptorovým účinkom a predstavujú teda účinok tejto triedy látok.



Dostupné klinické skúsenosti nesvedčia o tom, že by budesonid alebo iné glukokortikosteroidy vyvolávali gliómy mozgu alebo primárne hepatocelulárne novotvary u človeka.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

edetán sodný  
chlorid sodný  
polysorbát 80  
bezvodá kyselina citrónová  
citrát trisodný  
čistená voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fólie je 3 mesiace, čas použiteľnosti otvorenej ampulky je 12 hodín.

V prípade, že použijete iba 1 ml suspenzie, zostávajúci obsah ampulky už nebude sterilný.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C, chráňte pred svetlom a mrazom, po otvorení uchovávajte v alumíniovom obale.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyetylénová ampulka s obsahom 2 ml uložená v alumíniovej fólii, v jednej fólii je 5 ampuliek, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 20 ampuliek x 2 ml

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB, Södertälje, Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0318/00-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE /DÁTUM PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2000

Dátum posledného predĺženia: 10. apríla 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Január 2024