

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Budesonide TZF, 0,125 mg/mL, zawiesina do nebulizacji

Budesonide TZF, 0,25 mg/mL, zawiesina do nebulizacji

Budesonide TZF, 0,5 mg/mL, zawiesina do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 2 ml zawiera 0,25 mg budezonidu, co odpowiada 0,125 mg/mL.

Każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 2 ml zawiera 0,5 mg budezonidu, co odpowiada 0,25 mg/mL.

Każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 2 ml zawiera 1 mg budezonidu, co odpowiada 0,5 mg/mL.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód. Każda ampulka zawiera mniej niż 1 mmol sodu, tj. 0,301 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji

Zawiesina o zabarwieniu od białego do prawie białego łatwa do ponownego wymieszania. pH: 4,0 – 5,0. Osmolalność: 260 – 330 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W leczeniu chorób układu oddechowego, w których konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów, takich jak:

- astma oskrzelowa,
- przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli,
- bardzo ciężki pseudokrup (podgłośniowe zapalenie krtani) w trakcie leczenia szpitalnego, w przypadkach, gdy nie można zastosować inhalatorów ciśnieniowych ani proszkowych, np. u niemowląt i małych dzieci.

Uwaga: Budesonide TZF nie jest wskazany w leczeniu nagłych napadów duszności (ostrego napadu astmy lub stanu astmatycznego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

Dawkowanie produktu leczniczego Budesonide TZF powinno być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta oraz jego odpowiedzi klinicznej. Dawka powinna być zmniejszona do najmniejszej skutecznej pozwalającej na utrzymanie kontroli astmy. Dawkę dobową należy podawać w 2 dawkach

podzielonych (rano i wieczorem); w szczególnych przypadkach (np. brak skuteczności w trakcie przerwy między dawkami) może być podawana w 3–4 dawkach pojedynczych. Zasadniczo, maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 2 mg budesonidu u niemowląt od 6. miesiąca życia, małych dzieci i dzieci do 12 lat. Maksymalna dawka (2 mg budesonidu na dobę) dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat powinna być rozważana wyłącznie u dzieci z ciężką postacią astmy i jedynie przez ograniczony czas. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat i dorosłych maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 4 mg budesonidu.

Dawka początkowa

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat: 0,5–1 mg budesonidu dwa razy na dobę.
Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze: 1–2 mg budesonidu dwa razy na dobę.

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca powinna być ustalana indywidualnie i stanowić najmniejszą dawkę zapewniającą brak objawów choroby.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat: 0,25–0,5 mg budesonidu dwa razy na dobę.
Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze: 0,5–1 mg budesonidu dwa razy na dobę.

Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami

Zastosowanie produktu leczniczego Budesonide TZF może pozwolić na zastąpienie lub istotne zmniejszenie dawki doustnej glikokortykosteroidu przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie budesonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji pacjent powinien być w stanie stabilnym. Przez około 10 dni należy stosować dużą dawkę produktu leczniczego Budesonide TZF równoległe z wcześniej stosowaną dawką steroidu doustnego. Następnie, dawkę steroidu doustnego należy stopniowo zmniejszać (np. o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę miesięcznie), aż do osiągnięcia możliwie najmniejszej skutecznej dawki. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite zastąpienie steroidu doustnego produktem Budesonide TZF. Dalsze informacje dotyczące przerywania stosowania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Pacjenci niestosujący glikokortykosteroidów doustnych

Efekt terapeutyczny jest zwykle osiągany w ciągu 10 dni.

U pacjentów z nadmiernym wydzielaniem śluzu w oskrzelach można początkowo zastosować krótki (około 2 tygodni) dodatkowy schemat leczenia doustnymi kortykosteroidami. Po zakończeniu leczenia kortykosteroidem doustnym wystarczające powinno być stosowanie wyłącznie produktu Budesonide TZF.

W przypadku, gdy pożądane jest zwiększenie efektu terapeutycznego, zwłaszcza u pacjentów bez znacznego wydzielania śluzu w drogach oddechowych, zaleca się zwiększenie dawki produktu Budesonide TZF zamiast leczenia skojarzonego z doustnym kortykosteroidem, ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych.

Zespół krupy

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z zespołem krupy to 2 mg budesonidu podane w postaci nebulizacji. Można podać tę dawkę jednorazowo lub podzielić ją na dwie i podać dwie dawki po 1 mg w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

Sposób podawania

Produkt Budesonide TZF przeznaczony jest do podawania wziewnego przy użyciu dostępnego na rynku nebulizatora strumieniowego z ustnikiem lub maską twarzą, o średnim przepływie aerozolu w zakresie od 0,2 ml/min do 0,6 ml/min. Nebulizator powinien być podłączony do kompresora

powietrza zapewniającego odpowiedni przepływ (6–8 l/min) i wytwarzającego aerozol o rozmiarze kropli ≤ 6 mikrometrów. Objętość napełnienia powinna wynosić 2–4 ml.

Pojemnik zawierający zawiesinę do nebulizacji należy oddzielić od paska, delikatnie wstrząsnąć i otworzyć przez przekręcenie zamknięcia. Następnie zawartość pojemnika należy delikatnie wycisnąć do komory nebulizatora. Pusty pojemnik należy wyrzucić, a górną część komory nebulizatora zamknąć.

Mieszalność roztworu do nebulizacji

Produkt Budesonide TZF może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami do nebulizacji terbutaliny, salbutamolu, bromowodorku fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu sodowego lub bromku ipratropium. Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

Tabela zalecanego dawkowania

Dawka (mg)	Objętość produktu Budesonide TZF, zawiesina do nebulizacji		
	0,125 mg/mL	0,25 mg/mL	0,5 mg/mL
0,25	2 mL	1 mL	-
0,5	-	2 mL	1 mL
0,75	-	3 mL	-
1,0	-	4 mL	2 mL
1,5	-	6 mL	3 mL
2,0	-	8 mL	4 mL

Uwaga. Ważne jest, aby poinformować pacjenta, że:

- należy uważnie przeczytać instrukcję obsługi zawartą w ulotce informacyjnej dla pacjenta, która jest zamieszczona w opakowaniu razem z każdym nebulizatorem;
- nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do nebulizacji produktem Budesonide TZF i dlatego nie należy ich używać w tym celu, ponieważ wyposażenie urządzenia może wpływać na dawkę dostarczaną przez nebulizator, a tym samym dostępną dla pacjenta;
- produkt Budesonide TZF może być mieszany z 0,9% roztworem soli fizjologicznej oraz z roztworami do nebulizacji salbutamolu, bromowodorku fenoterolu lub bromku ipratropium, a mieszaninę należy zużyć w ciągu 30 minut.
- po zakończeniu inhalacji należy wypłukać jamę ustną wodą, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła;
- po użyciu nebulizatora za pomocą maski należy umyć twarz wodą, aby zapobiec podrażnieniu skóry twarzy;
- należy umyć komorę nebulizatora, ustnik lub maskę w gorącej wodzie z użyciem łagodnego detergentu, dobrze wypłukać i wysuszyć, podłączając komorę nebulizatora do kompresora lub wlotu powietrza. Cały sprzęt należy przechowywać zgodnie z instrukcją producenta.

Dzieci i młodzież

Budesonide TZF jest podawany dzieciom i młodzieży zgodnie ze wskazaniami (patrz punkty 4.1 i 4.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na budezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budesonide TZF nie jest odpowiedni do leczenia nagle występujących trudności w oddychaniu (ostry napad astmy lub stan astmatyczny), w których wymagane jest zastosowanie wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Jeśli u pacjenta leczenie krótko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela okaże się nieskuteczne lub pacjent będzie potrzebował więcej inhalacji niż zwykle, należy zwrócić się do lekarza. W takiej sytuacji należy rozważyć potrzebę lub zwiększenie regularnej terapii, np. zwiększenie dawki wziewnego budezonidu lub dodanie długo działającego beta-agonisty, lub podanie doustnego glikokortykosteroidu.

Zakażenia dróg oddechowych

Szczególność ostrożność należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi lub wirusowymi dróg oddechowych.

Pacjenci leczenia steroidami

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z leków podawanych doustnie na leki podawane wziewnie. W tym okresie pacjenci mogą być narażeni na przejściowe zaburzenia czynności nadnerczy.

Pacjenci, którzy wymagali doraźnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów lub długotrwałego leczenia najwyższymi zalecanymi dawkami kortykosteroidów wziewnych, również mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy.

Pacjenci ci mogą wykazywać oznaki i objawy niewydolności nadnerczy, gdy są narażeni na silny stres. W okresach stresu lub planowanego zabiegu chirurgicznego należy rozważyć dodatkowe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami.

Podczas przechodzenia z leczenia doustnego na produkt Budesonide TZF wystąpi ogólnie niższe ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów, co może skutkować pojawieniem się objawów alergicznych lub artretycznych, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz ból mięśni i stawów. W takich przypadkach należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podejrzewać ogólne niewystarczające działanie glikokortykosteroidów, jeśli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach czasami konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Ogólnoustrojowe działanie wziewnych glikokortykosteroidów

W zależności od dawki, czasu stosowania, dodatkowych lub wcześniejszych terapii kortykosteroidami oraz czynników indywidualnych, w przypadku każdego wziewnego kortykosteroidu mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest znacznie mniejsze w przypadku leczenia wziewnego niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Działania te mogą obejmować zespół Cushinga, objawy podobne do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę.

Rzadziej może wystąpić szeroki zakres zaburzeń psychicznych/behawioralnych, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci) (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych kortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, objawiający się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu po podaniu dawki leku. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie budesonidem podawanym wziewnie, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować alternatywne leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Zmniejszona czynność wątroby może wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Pacjent powinien być regularnie monitorowany pod kątem wystąpienia takich działań oraz ostrzeżony o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych.

Inne jednocześnie stosowane leki

Można się spodziewać, że jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A, np. itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV i produktami zawierającymi kobicystat zwiększy ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy unikać takiego skojarzenia, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów; jeśli nie można uniknąć stosowania takiego skojarzenia,

pacjentów należy monitorować pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

Ma to ograniczone znaczenie kliniczne w przypadku krótkotrwałego (1-2 tygodnie) leczenia itrakonazolem lub ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A, ale powinno być brane pod uwagę podczas długotrwałego leczenia. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

Kandydoza jamy ustnej

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami może wystąpić kandydoza jamy ustnej. Zakażenie to może wymagać leczenia odpowiednim lekiem przeciwgrzybiczym, a u niektórych pacjentów może być konieczne przerwanie leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia kandydozą jamy ustnej i gardła, Budesonide TZF należy stosować przed posiłkami lub płukać jamę ustną po każdej inhalacji (patrz także punkt 4.2).

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy obserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko zapalenia płuc wraz ze wzrostem dawki steroidu, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma rozstrzygających dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni zachować czujność w przypadku możliwego rozwoju zapalenia płuc u pacjentów z POChP, ponieważ cechy kliniczne takich zakażeń pokrywają się z objawami zaostrzeń POChP. Czynniki ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP obejmują palenie tytoniu, podeszły wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężką postać POChP.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić podczas ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie pacjenta do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, które mogą obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), które zgłaszano po zastosowaniu ogólnoustrojowych i miejscowych kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

Wpływ na wzrost

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu dzieci długotrwale leczonych wziewnymi kortykosteroidami. W przypadku zaobserwowania opóźnienia wzrostu, należy ponownie ocenić leczenie w celu zmniejszenia dawki wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe, do najniższej dawki, przy której utrzymywana jest skuteczna kontrola astmy. Należy dokładnie rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami i możliwe ryzyko zahamowania wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty pulmonologii dziecięcej.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na pojemnik z polietylenu (2 ml), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Można się spodziewać, że jednocześnie leczenie inhibitorami CYP3A, np. itrakonazolem, ketokonazolem, klotrymazolem, inhibitorami proteazy HIV, cyklosporyną, etynyloestradiolem, troleandomycyną i produktami zawierającymi kobicystat zwiększy ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych budezonidu (patrz punkt 4.4). Należy unikać jednoczesnego leczenia tymi produktami, ponieważ nie ma danych, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące dawkowania. Jeśli nie jest to możliwe,

przerwa między stosowaniem tych leków i budezonidu powinna być jak najdłuższa. Można rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji w przypadku budezonidu wziewnego w dużych dawkach wskazują, że może wystąpić znaczny wzrost stężenia w osoczu (średnio czterokrotny), jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę jest podawany jednocześnie z budezonidem wziewnym (pojedyncza dawka 1000 mikrogramów).

Zwiększone stężenie kortykosteroidów w osoczu i nasilone działanie kortykosteroidów obserwowano u kobiet leczonych również estrogenami i steroidami antykoncepcyjnymi, ale nie obserwowano takiego działania w przypadku budezonidu i jednoczesnego przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych w małych dawkach.

Ponieważ czynność nadnerczy może być zahamowana, test stymulacji ACTH służący do diagnozy niewydolności przysadki może dawać fałszywe wyniki (małe wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na świecie nie wykazują zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u płodu i noworodka w związku ze stosowaniem wziewnego budezonidu w czasie ciąży. Utrzymanie odpowiedniego leczenia astmy w czasie ciąży jest ważne zarówno dla płodu, jak i matki. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w ciąży należy rozważyć korzyści ze stosowania budezonidu dla matki oraz ryzyko dla płodu. Lek należy stosować przez możliwie najkrótszy czas. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę budezonidu wymaganą do utrzymania kontroli astmy.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, przy zastosowaniu dawek terapeutycznych Budesonide TZF nie przewiduje się wpływu na dziecko karmione piersią. Budesonide TZF może być stosowany podczas karmienia piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem podawanym wziewnie (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią powoduje nieistotną ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid u niemowląt karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym, szacowana dobową dawką u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki dla obu poziomów dawkowania, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt oszacowano na 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy założeniu całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenia budezonidu w próbkach osocza niemowląt były poniżej limitu oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu podawanego wziewnie oraz faktu, że wykazuje on liniową farmakokinetykę podczas stosowania dawek terapeutycznych w zalecanych odstępach, zarówno po podaniu donosowym, wziewnym, doustnym i doodbytniczym, przewiduje się, że ekspozycja dziecka karmionego piersią na działanie budezonidu stosowanego w dawkach terapeutycznych będzie niska.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu budezonidu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Budesonide TZF nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione ze względu na częstość występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zakażenie grzybicze jamy ustnej i gardła (Candida), minimalizacja ryzyka poprzez stosowanie przed posiłkiem lub płukanie jamy ustnej po inhalacji.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: natychmiastowe lub opóźnione reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne).

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-płat przedni-kora nadnerczy, inne typowe działania glikokortykoidów, takie jak zwiększona podatność na infekcje.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: lęk*, depresja*

Rzadko: zaburzenia zachowania, nerwowość, niepokój, nadpobudliwość i agresja (głównie u dzieci)

Nieznana: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: drżenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaćma*, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)

Nieznana: jaskra

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: podrażnienie gardła, kaszel, chrypka

Rzadko: paradoksalny skurcz oskrzeli, dysfonia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: siniaki

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osteoporoza (przy długotrwałym stosowaniu), skurcze mięśni

Uwagi

Przy przejściu z glikokortykosteroidów w postaci tabletek lub zastrzyków na leczenie wziewne mogą ponownie wystąpić choroby współistniejące, takie jak alergie (alergiczne objawy skórne i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa), które były wcześniej tłumione przez ogólnoustrojowe działanie doustnych lub pozajelitowych leków steroidowych.

W pojedynczych przypadkach wziewne glikokortykoidy mogą powodować działania niepożądane, które wpływają na cały organizm. Jest to najprawdopodobniej zależne od dawki, czasu stosowania, dodatkowych lub wcześniejszych terapii kortykosteroidami oraz czynników indywidualnych (patrz punkt 4.4).

W niektórych przypadkach po zastosowaniu nebulizatora występowało podrażnienie skóry twarzy. Aby uniknąć podrażnienia, po użyciu nebulizatora należy umyć twarz wodą.

Adaptacja do stresu może być zaburzona. W dawkach do 0,8 mg budezonidu na dobę u większości pacjentów podczas długotrwałego stosowania nie stwierdzono zahamowania czynności kory nadnerczy. Przy dawkach do 1,6 mg budezonidu na dobę nie można wykluczyć istotnego wpływu. Objawy wskazujące na ogólnoustrojowe działanie glikokortykosteroidów, w tym zaburzenia

czynności nadnerczy i opóźnienie wzrostu u dzieci, występują rzadko. Ze względu na ryzyko zahamowania wzrostu u dzieci i młodzieży, wzrost należy monitorować zgodnie z opisem w punkcie 4.4.

*W podsumowaniu badań klinicznych z udziałem 13 119 pacjentów leczonych wziewnym budezonidem i 7 278 pacjentów leczonych placebo, częstość występowania lęku wynosiła 0,52% w przypadku wziewnego budezonidu i 0,63% w przypadku placebo; częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w przypadku wziewnego budezonidu i 1,15% w przypadku placebo. W badaniach kontrolowanych placebo prawdopodobieństwo wystąpienia zaćmy podczas stosowania placebo było „rzadkie”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Można się spodziewać, że ostre przedawkowanie budezonidu, nawet w nadmiernych dawkach, nie spowoduje problemów klinicznych. Nie są znane objawy ostrego przedawkowania budezonidu.

W przypadku krótkotrwałego przedawkowania może wystąpić zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. W przypadku długotrwałego przedawkowania może również wystąpić zanik kory nadnerczy. Mogą wystąpić typowe działania niepożądane glikokortykoidów. Adaptacja do stresu może być utrudniona.

Leczenie

W przypadku krótkotrwałego przedawkowania nie jest wymagane żadne specjalne leczenie doraźne. Jeśli kontynuowane jest leczenie wziewne w zalecanej dawce, prawidłowa czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza powinna powrócić po około 1-2 dniach.

W sytuacjach stresowych może być konieczna „ochrona korytkosteroidowa” (np. hydrokortyzon w dużych dawkach).

W przypadku zaniku kory nadnerczy należy uznać, że stan kliniczny pacjenta zależy od podawanych steroidów i należy zastosować odpowiednią dawką podtrzymującą steroidu ogólnoustrojowego do czasu ustabilizowania się jego stanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy, kod ATC: R03BA02

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie kortykosteroidowe i działającym przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwwysiękowo i przeciwobrzękowo.

Właściwości te pozwalają uzyskać następujące działania w oskrzelach:

1. Hamowanie tworzenia, gromadzenia i uwalniania mediatorów z komórek tucznych, bazoofilów i makrofagów.
2. Zmniejszenie nadreaktywności układu oskrzelowego na bodźce egzogenne.
3. Hamowanie bodźców cholinergiczych, a tym samym zmniejszenie produkcji wydzieliny.
4. Uszczelnienie błon nabłonka i śródbłonka.
5. Zmniejszenie objawów zapalenia (obrzęk, naciek komórkowy).
6. Zwiększenie działania beta-2 sympatykomimetyków (działanie permisywne).

Jednym z proponowanych specyficznych mechanizmów działania budezonidu jest indukcja specyficznych białek, takich jak makrokortyna. Synteza tych białek, ważnych dla specyficznego działania steroidów, wymaga określonego czasu, co wyjaśnia, dlaczego pełny efekt terapeutyczny budezonidu nie występuje natychmiast.

Hamując fosfolipazę A₂, makrokortyna zakłóca metabolizm kwasu arachidonowego, zapobiegając w ten sposób powstawaniu mediatorów prozapalnych, takich jak leukotrieny.

Ze względu na szybki metabolizm składników budezonidu podawanego doustnie lub tych, które dostają się do krwiobiegu przez wątrobę, na ogół nie oczekuje się klinicznie istotnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych steroidów, nawet przy długotrwałym stosowaniu w dawkach terapeutycznych.

Zanik błony śluzowej oskrzeli nie był obserwowany nawet przy długotrwałym stosowaniu.

Badania budezonidu z udziałem zdrowych ochotników wykazały zależny od dawki wpływ stężenie kortyzolu w osoczu i w moczu. Testy ACTH wykazały, że zawiesina budezonidu ma znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon 10 mg w zalecanych dawkach.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne - astma

Skuteczność budezonidu w postaci zawiesiny oceniano w wielu badaniach i wykazano, że budezonid w postaci zawiesiny jest skuteczny zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, gdy jest stosowany raz lub dwa razy na dobę w leczeniu profilaktycznym przewlekłej astmy. Poniżej przedstawiono kilka przykładów reprezentatywnych badań.

Badania kliniczne – zespół krupu

Budezonid w postaci zawiesiny był porównywany z placebo w wielu badaniach u dzieci z zespołem krupu. Poniżej przedstawiono przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie stosowania zawiesiny budezonidu w leczeniu dzieci z zespołem krupu.

Skuteczność u dzieci z zespołem krupu o przebiegu łagodnym do umiarkowanego

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z udziałem 87 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 9 lat) przyjętych do szpitala z rozpoznaniem krupu w celu ustalenia, czy zawiesina budezonidu łagodzi objawy zespołu krupu w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu w szpitalu. Zastosowano początkową dawkę zawiesiny budezonidu (2 mg) lub placebo, a następnie 1 mg zawiesiny budezonidu lub placebo co 12 godzin. Zastosowanie zawiesiny budezonidu spowodowało statystycznie istotną poprawę punktacji objawów zespołu krupu po 12 i po 24 godzinach od podania oraz po 2 godzinach od podania u pacjentów z początkową oceną objawów zespołu krupu wynoszącą powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie czasu hospitalizacji o 33%.

Skuteczność u dzieci z zespołem krupu o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu porównywano skuteczność zawiesiny budezonidu z placebo w leczeniu zespołu krupu u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat) przyjętych do szpitala z powodu zespołu krupu. Pacjenci

otrzymywali budezonid w postaci zawiesiny w dawce 2 mg lub placebo co 12 godzin przez okres nie dłuższy niż 36 godzin lub do momentu wypisania ze szpitala. Łączna punktacja objawów zespołu krupu została oceniona po upływie 0, 2, 6, 12, 24, 36 i 48 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Po 2 godzinach zarówno grupa stosująca zawiesinę budezonidu, jak i grupa otrzymująca placebo wykazały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów, bez statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami. Po 6 godzinach od podania leku punktacja objawów zespołu krupu w grupie otrzymującej zawiesinę budezonidu uległa statystycznie istotnej poprawie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Poprawa ta była podobnie istotna w porównaniu z grupą placebo po 12 i 24 godzinach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa dostępność budezonidu po podaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi w przybliżeniu 15% dawki nominalnej i od 40% do 70% dawki dostarczonej pacjentom przez ustnik. Niewielka ilość leku dostępnego ogólnoustrojowo pochodzi z połkniętej części leku. Biodostępność połkniętej części wynosi około 10%. Po podaniu pojedynczej dawki 2 mg maksymalne stężenie w osoczu występuje około 10 do 30 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi w przybliżeniu 4 nmol/L.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3 L/kg masy ciała. Średnio 80 - 90% budezonidu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W wyniku metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej czynności glikokortykosteroidowej. Czynność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, obejmujących 6β-hydroksybudezonidu i 16α-hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% czynności budezonidu. Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, który wchodzi w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalane głównie przez nerki w postaci wolnej lub sprzężonej. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U dorosłych zdrowych ochotników budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 L/min), a końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi średnio 2-3 godziny.

Liniiowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat klirens ogólnoustrojowy budezonidu wynosi około 0,5 L/min.

W przeliczeniu na kilogram masy ciała klirens u dzieci jest w przybliżeniu o 50% większy niż u dorosłych. U dzieci z astmą końcowy okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam, jak okres półtrwania u dorosłych zdrowych osób.

U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowa dostępność budezonidu po podaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego (Pari LC Jet Plus z kompresorem Pari Master) wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej i 26% dawki dostarczonej pacjentom. Ogólnoustrojowa dostępność u dzieci jest w przybliżeniu o około połowę mniejsza niż u zdrowych osób dorosłych.

Po podaniu dawki 1 mg dzieciom w wieku 4 - 6 lat z astmą maksymalne stężenie w osoczu występuje około 20 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi w przybliżeniu 2,4 nmol/L. Ekspozycja na budezonid (C_{max} i AUC) u dzieci w wieku 4 - 6 lat po jednorazowym podaniu dawki 1 mg leku w nebulizacji jest porównywalna do ekspozycji obserwowanej u zdrowych osób dorosłych, którym podano taką samą dawkę za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Toksyczność ostrą budezonidu badano na szczurach i myszach, stosując różne drogi podania.

Poniższa tabela przedstawia wyniki.

Gatunek	Droga podania	LD ₅₀ (mg/kg)
Mysz	doustna	> 800
Szczur	podskórnice	20
Szczur	doustna	400

Toksyczność podostra i przewlekła

Budezonid był stosowany u psów i szczurów w postaci wziewnej przez 12 miesięcy. Nawet w dawkach 10-40 razy większych niż dawki lecznicze nie zaobserwowano wystąpienia toksyczności miejscowej w drogach oddechowych.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Właściwości mutagenne budezonidu badano w sześciu różnych modelach testowych. Budezonid nie wykazywał właściwości mutagennych ani klastogennych w żadnym z tych testów.

Zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów w badaniu rakotwórczości nie zostało zweryfikowane w powtórным badaniu, w którym częstość występowania glejaków nie różniła się pomiędzy grupami stosującymi aktywne leczenie (budezonid, prednizolon, acetamid triamcynolonu) i grupami kontrolnymi.

Zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wątrobowokomórkowe) występujące u samców szczurów w pierwszym badaniu rakotwórczości zostały ponownie zaobserwowane w podobnym zakresie w powtórным badaniu z zastosowaniem budezonidu, jak również w odniesieniu do glikokortykosteroidów. Wyniki te najprawdopodobniej są związane z działaniem receptorowym a zatem są skutkiem działania tej grupy leków.

Dotychczas nie zaobserwowano podobnego działania u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały, że podawanie glikokortykosteroidów wywołuje wady rozwojowe (np. rozszczenie podniebienia, deformacje szkieletowe). Do tej pory nie wyjaśniono znaczenia klinicznego tych wyników. U gryzoni budezonid wykazał działania, które były już znane w przypadku innych glikokortykosteroidów. Jednak w porównaniu z innymi miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, dla budezonidu były one często mniej wyraźne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Disodu edetynian
Polisorbat 80
Kwas cytrynowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu aluminiowej torebki pojemniki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Należy zużyć produkt bezpośrednio po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

Po użyciu pozostałą zawiesinę należy natychmiast wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki jednodawkowe o pojemności 2 mL wykonane z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE).

Paski po pięć pojemników jednodawkowych są pakowane w aluminiowe torebki lecznicze. 2 lub 4 torebki są zapakowane w tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 10 lub 20 pojemników jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Budesonide TZF zawiesina do nebulizacji można rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami salbutamolu, bromku ipratropium/ bromowodorku fenoterolu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO