

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PULMICORT 0,5 mg/ml

suspenze k rozprašování (z rozprašovače/nebulizátoru)

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Budesonidum 0,5 mg v 1 ml suspenze.

Pomocné látky viz odstavec 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k rozprašování. Bílá až téměř bílá snadno roztřepatelná sterilní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba bronchiálního astmatu pacientů, kteří vyžadují dlouhodobou (udržovací) léčbu glukokortikoidy pro účinnou kontrolu zánětu dýchacích cest a pro které nejsou vhodné jiné lékové formy inhalačních glukokortikoidů (dávkovaný aerosol či práškový inhalátor).

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování přípravku by mělo být individuální.

Přípravek se podává jednou nebo dvakrát denně. Dávkování jednou denně je vhodné při celkové denní dávce 0,25 až 1 mg léčivé látky.

Doporučené počáteční dávky přípravku

Dospělí a pacienti staršího věku: 1 až 2 mg denně.

Děti ve věku 6 měsíců a starší: 0,25 až 0,5 mg denně. U dětí závislých na podávání perorálních glukokortikoidů může být vhodnější počáteční dávka 1 mg denně.

Udržovací dávka

U všech pacientů je žádoucí titrovat udržovací dávku na nejnižší ještě účinnou dávku, pokud již bylo dosaženo kontroly symptomů astmatu.

Dospělí a starší pacienti: 0,5 až 4 mg denně. Ve velmi těžkých případech lze denní dávku dále zvýšit.

Děti ve věku 6 měsíců a starší: 0,25 až 2 mg denně. Dávka 2 mg denně může být vhodná pouze pro děti s těžkým astmatem a po krátkou dobu.

Dávkování jednou denně

Dávkování jednou denně lze navrhnout u dospělých i dětí s astmatem, pokud vyžadují udržovací dávku v rozmezí 0,25 až 1 mg budesonidu denně. Podávání jednou denně lze navrhnout u pacientů s dobře kontrolovaným astmatem. Dávku lze podávat buďto ráno, nebo večer. Pokud dojde ke

zhoršení příznaků astmatu, je nutné zvýšit celkovou denní dávku a rozdělit ji do více dávek podle potřeby.

Nástup účinku

Zlepšení příznaků astmatu při podávání přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování lze očekávat v průběhu 3 dnů po zahájení léčby. Maximálního prospěchu je však dosaženo až 2-4 týdny po zahájení léčby.

Pacienti léčení perorálními glukokortikoidy

Podáváním přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování lze dosáhnout významného snížení dávky perorálních glukokortikoidů, při stejné nebo lepší kontrole astmatu.

Na úvod je nutné podávat přípravek spolu s původní dávkou perorálního glukokortikoidu. Po období asi 1 týdne lze postupně začít snižovat dávku perorálního glukokortikoidu až na nejnížší možnou úroveň. Vysazování perorálního glukokortikoidu přitom musí probíhat velmi pomalu (přibližně o ekvivalent 2,5 mg prednisolonu za měsíc). V mnoha případech je možné úplně vysadit perorální glukokortikoid a nahradit přípravkem Pulmicort - suspenze k rozprašování.

V průběhu vysazování perorálních glukokortikoidů mohou někteří pacienti pociťovat systémové příznaky z nedostatku glukokortikoidů jako např.: bolest svalů a kloubů, únavu, malátnost a depresi, i když jejich plicní funkce jsou stejné nebo i lepší. V těchto případech je namísto povzbudit pacienta v dalším pokračování léčby inhalačním glukokortikoidem a zaměřit se na sledování objektivních příznaků insuficience nadledvin. Pokud se zjistí klinické či závažné laboratorní známky insuficience nadledvin, je nutné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikoidů a následně je vysazovat ještě pomaleji. U pacientů převáděných z perorálních glukokortikoidů může být v období nadměrného stresu nebo těžkého astmatického záchvatu oprávněná potřeba dočasně podávat perorální glukokortikoidy.

Dělitelnost jednodávkového balení a mísitelnost

Pulmicort – suspenzi k rozprašování, lze mísit s 0,9% roztokem chloridu sodného ve vodě a s roztoky k nebulizaci s obsahem terbutalinu, salbutamolu, fenoterolu, acetylcysteinu, kromoglykátu sodného nebo ipratropia. Směsi je nutné použít během 30 minut po smísení.

Obsah jednodávkových ampulek lze dělit tak, jak vyžaduje léčba. Jednodávkové ampulky jsou opatřeny ryskou označující objem 1 ml při poloze ampulky dnem vzhůru. Pokud je nutné odměřit právě 1 ml suspenze, vyprázdní se obsah ampulky až k této ryse. Částečně použitou ampulku lze uchovávat po dobu 12 hodin v původním obalu chráněnou před světlem. Obsah takto uchovávaných otevřených ampulek již nelze považovat za sterilní.

Dávkovací tabulka:

Dávka [mg]	Objem přípravku [ml]
0,25	0,5*
0,5	1*
0,75	-
1	2
1,5	3
2	4

*Tento objem je nutné před aplikací pacientovi zředit 0,9 % roztokem chloridu sodného na konečný objem 2 ml.

Návod na správné použití přípravku Pulmicort – suspenze k rozprašování

Pulmicort - suspenzi k rozprašování lze podávat pouze s použitím tryskových nebulizátorů vybavených náústkem nebo vhodnou obličejovou maskou. Nebulizátor by měl být napojen na zdroj stlačeného vzduchu dodávající vzduch rychlostí 5-8 l/min. Plnicí objem by měl odpovídat 2-4 ml.

Pacienta (rodiče dítěte) je třeba upozornit na:

- pečlivé přečtení návodu k použití, který je součástí balení každého nebulizátoru
- skutečnost, že ultrazvukové nebulizátory nejsou vhodné pro aplikaci přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování, a proto se jejich použití nedoporučuje
- možnost mísit přípravek s 0,9 % roztokem chloridu sodného a roztoky k inhalaci s obsahem terbutalinu, salbutamolu, fenoterolu, acetylcysteinu, kromoglykátu sodného a ipratropia
- pečlivé vypláchnutí úst vodou po inhalaci předepsané dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku moučnivky v oblasti nosohltanu
- opláchnutí obličeje vodou při použití obličejové masky, aby se snížilo riziko podráždění obličeje
- nutnost čistit a udržovat nebulizátor podle pokynů výrobce

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na budesonid a ostatní složky přípravku.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek není určen k rychlé úlevě od akutního záchvatu astmatu, kdy je nutné použít krátkodobě účinné inhalační bronchodilatátory.

Pokud pacient zjistí, že krátkodobě účinná bronchodilatační léčba je neúčinná, případně, že je nutné inhalovat častěji, je nutné, aby vyhledal lékaře. Je nutné zhodnotit situaci z hlediska adekvátnosti prováděné protizánětlivé léčby, t.j. buďto zvýšit dávku inhalačního budesonidu nebo krátkodobého podávání perorálního glukokortikoidu.

Systémové účinky inhalačních glukokortikoidů se mohou objevit zvláště při podávání vysokých dávek po delší časové období. Pravděpodobnost výskytu systémových účinků je však daleko menší ve srovnání s perorálním podáváním glukokortikoidů. Možné systémové účinky zahrnují útlum funkce nadledvin, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, snížení kostní minerální denzity, vývoj šedého očního zákalu a glaukomu a velmi vzácně řadu psychologických účinků nebo poruch chování (zvláště u dětí) zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi a agitovanost (viz bod 4.8). Z těchto důvodů je důležité titrovat dávku inhalačního glukokortikoidu na nejnižší účinnou udržovací dávku, při které je dosaženo účinné kontroly astmatu.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, kteří jsou převáděni z perorálních steroidů na inhalační glukokortikoidy, neboť u těchto pacientů může přetrvávat útlum nadledvin po značně dlouhou dobu. Pacienti, kterým bylo potřebné podávat urgentně značně vysoké dávky kortikoidů nebo kteří byli dlouhodobě léčeni nejvyššími doporučenými dávkami inhalačních glukokortikoidů, představují také rizikovou skupinu. Tito pacienti mohou mít při stresové zátěži příznaky insuficience nadledvin. Pokud jsou vystaveni stresu či před plánovaným chirurgickým výkonem, je vhodné uvažovat o celkové suplementaci kortikoidy.

Někteří pacienti se v průběhu vysazování perorálních glukokortikoidů necítí dobře, např. pociťují bolest ve svalech a kloubech. Všeobecně lze považovat glukokortikoidní účinek za nedostatečný, pokud se objeví únava, bolest hlavy, nauzea a zvracení. V těchto případech je vhodné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikoidů.

Záměna systémově působících glukokortikoidů za inhalační někdy vede k projevům alergie (např. rýma nebo ekzém), které byly dříve cloněny podáváním systémově působících glukokortikoidů. Tyto projevy je nutné léčit symptomaticky podáním antihistaminik a/nebo topických přípravků.

Po každé nebulizaci glukokortikoidů je nutné vypláchnout ústa vodou, aby se omezilo riziko vzniku sooru v orofaryngeální oblasti. Stejně tak je nutné omýt obličej vodou po každém použití obličejové masky, aby se zabránilo podráždění pokožky.

Těžká hepatální insuficience může klinicky významným způsobem ovlivnit eliminaci glukokortikoidů.

Studie in vivo prokázaly, že perorální podávání ketokonazolu a itraconazolu (inhibitory CYP3A4 v játrech a sliznici GIT) může vést ke zvýšené systémové expozici k budesonidu (viz. 4.5). Toto pozorování má omezenou klinickou závažnost při krátkodobém podávání ketokonazolu (1-2 týdny), ale měla by být brána v úvahu při dlouhodobé léčbě.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s plísňovými a virovými infekcemi.

Dlouhodobé systémové účinky přípravku Pulmicort – suspenze k rozprašování u lidí nejsou zcela známy. Když je dosaženo kontroly astmatu, je třeba titrovat dávku na nejnižší účinnou dávku. Lékař by měl v případě dětí a adolescentů sledovat jejich růst a vždy vážit mezi prospěchem z léčby glukokortikoidy a možným rizikem zpomalení růstu.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Budesonid neinteraguje se žádným léčivem používaným v léčbě astmatu.

Metabolismus budesonidu je zprostředkován především enzymovým systémem cytochromu P450 CYP3A4. Inhibitory tohoto enzymového systému, např. ketokonazol a itraconazol, mohou tedy zvyšovat systémovou expozici k budesonidu (viz bod 4.4).

Cimetidin má při doporučeném dávkování mírný, klinicky nevýznamný vliv na farmakokinetiku budesonidu.

4.6. Těhotenství a kojení

Výsledky velké prospektivní epidemiologické studie a zkušenosti z postmarketingového sledování ukazují, že inhalační budesonid nemá nepříznivý vliv na průběh těhotenství a plod/ zdraví novorozence. Podobně jako při podávání jiných léčiv, je nutné i v případě budesonidu v průběhu těhotenství vážit potenciální prospěch pro matku a riziko pro plod. Vždy by měly být upřednostňovány inhalační kortikoidy, neboť jejich systémové účinky pro vyvolání obdobné plicní odpovědi jsou ve srovnání s perorálními kortikoidy menší.

Budesonid se vylučuje do mateřského mléka, ovšem v rozmezí terapeutických dávek pro přípravek se nepředpokládá ovlivnění kojence. Pulmicort - suspenze k rozprašování lze podávat v průběhu kojení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pulmicort - suspenze k rozprašování nemá vliv na schopnost řídit motorová vozidla ani na schopnost obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V průběhu klinického hodnocení nebyl zjištěn žádný často se vyskytující nežádoucí účinek. Podle publikovaných údajů a postmarketingového sledování se lze setkat s následujícími nežádoucími účinky:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

- Mírná iritace jícnu, kandidové infekce v oblasti orofaryngu, chrapot, kašel.

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

- Časná a pozdní přecitlivělost jako je rash, kontaktní dermatitida, kopřivka, angioedém, bronchospasmus a anafylaktická reakce.

- Kožní podlitiny.
- Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agitovanost a změny v chování (zvláště u dětí).

Inhalovaná léčiva mohou blíže neznámým mechanismem vyvolat bronchospasmus.

Inhalační glukokortikoidy mohou vzácně vyvolat systémové příznaky glukokortikoidů včetně hypofunkce nadledvin a zpomalení rychlosti růstu, pravděpodobně v závislosti na inhalované dávce, době expozice, současné a dřívější expozici exogenním glukokortikoidům a individuální vnímavosti.

Iritace pokožky obličeje se objevila v několika případech, když byl používán nebulizátor s obličejovou maskou. Aby se předešlo těmto komplikacím, doporučuje se umýt obličej vodou po každé inhalaci s obličejovou maskou.

4.9. Předávkování

Akutní předávkování přípravkem i ve vysokých dávkách nepředstavuje klinický problém. Při dlouhodobém předávkování se mohou objevit systémové účinky glukokortikoidů, např. hyperkorticismus a suprese nadledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glukokortikoidy, jiná antiastmatika, inhalanda.
ATC kód: R03BA02.

Lokální protizánětlivý účinek

Přesný mechanismus účinku glukokortikoidů v léčbě astmatu není přesně znám. Protizánětlivý účinek pravděpodobně zahrnuje T-buňky, eosinofily a mastocyty a projevuje se inhibicí uvolňování mediátorů zánětu a inhibicí imunitní odpovědi zprostředkovanou cytokiny. Vnitřní aktivita budesonidu měřená jako afinita k receptoru pro glukokortikoidy je asi 15 krát vyšší než u prednisolonu.

V klinické studii s astmatiky srovnávající inhalační a perorální budesonid při srovnatelných plasmatických koncentracích byl prokázán statisticky významný účinek v případě inhalačního budesonidu, ale nikoliv perorálního budesonidu, ve srovnání s placebem. Terapeutický účinek obvyklých léčebných dávek inhalačního budesonidu lze tedy vysvětlit na podkladě přímého účinku v dýchacích cestách.

Budesonid má antianafylaktický a protizánětlivý účinek v provokačních studiích na zvířatech i lidech, který se projevuje sníženou bronchiální obstrukcí vyvolanou časnou i pozdní alergickou reakcí.

Exacerbace astmatu

Bylo prokázáno, že inhalace budesonidu jednou nebo dvakrát denně je účinnou prevencí exacerbace astmatu u dospělých i dětí.

Námahové astma a reaktivita dýchacích cest

Léčba inhalačním budesonidem jednou nebo dvakrát denně je účinnou prevencí astmatu vyvolaného fyzickou zátěží. Budesonid snižuje reaktivitu dýchacích cest na histamin a metacholin u přecitlivělých pacientů.

Růst

Astma stejně jako inhalační glukokortikoidy mohou ovlivnit růst. Vliv přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování byl studován u 519 dětí ve věku od 8 měsíců do 9 roků ve třech prospektivních randomizovaných otevřených studiích. Celkově nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v růstu mezi dětmi užívajícími Pulmicort - suspenzi k rozprašování a dětmi na konvenční antiastmatické léčbě. Ve dvou studiích (n=239 a n=72) byl po jednom roce léčby zjištěn rychlejší růst ve skupině užívající Pulmicort - suspenzi k rozprašování ve srovnání s konvenční antiastmatickou léčbou (o 7 mm, resp. 8 mm, statisticky nevýznamný rozdíl). V jedné studii (n=208) byl ve skupině s konvenční antiastmatickou léčbou zjištěn, v jinak stejném uspořádání studie, rychlejší růst (o 8 mm, statisticky významný rozdíl).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Systémová dostupnost budesonidu po inhalačním podání přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování trysovým nebulizátorem je asi 15 % nominální dávky, resp. 40-70 % podané dávky. Menší podíl systémově dostupného léčiva tvoří spolknuté léčivo. Maximální plasmatická koncentrace (C_{max}) je asi 4 nmol/l po jednorázové dávce 2 mg budesonidu a je dosažena asi 10-30 minut (t_{max}) po zahájení inhalace z nebulizátoru.

Distribuce

Budesonid má distribuční objem (V_d) asi 3 l/kg. Průměrná vazba na plasmatické bílkoviny je 85-90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Aktivita hlavních metabolitů, 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu.

Eliminace

Metabolity budesonidu jsou vylučovány především ledvinami, a to volné nebo jako konjugáty. V moči nebyl nalezen budesonid. Budesonid má vysokou celkovou clearance (Cl_{tot} asi 1,2 l/min) u zdravých dospělých a poločas eliminační fáze ($t_{1/2_{el}}$) po intravenózním podání asi 2-3 hodiny. V rozsahu léčebných dávek vykazuje budesonid lineární farmakokinetiku.

Děti

Systémová dostupnost budesonidu u dětí ve věku 4 až 6 roků po inhalaci přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování z trysového nebulizátoru (Pari LC Jet Plus s kompresorem Pari Master) je asi 6 % nominální dávky, resp. 26 % podané dávky. Systémová dostupnost budesonidu u dětí je asi poloviční ve srovnání s dospělými. Maximální plasmatická koncentrace (C_{max}) je asi 2,4 nmol/l po jednorázové dávce 1 mg budesonidu a je dosažena asi 20 minut (t_{max}) po zahájení inhalace z nebulizátoru u dětí s astmatem ve věku 4 až 6 roků.

Budesonid má u astmatiků ve věku 4 až 6 roků celkovou clearance (Cl_{tot} asi 0,5 l/min). V přepočtu na jednotku tělesné hmotnosti je celková clearance u dětí asi o 50 % vyšší než u dospělých. Poločas eliminační fáze ($t_{1/2_{el}}$) po inhalačním podání dětským astmatikům asi 2,3 hodiny. To je přibližně stejná hodnota jako u zdravých dospělých.

Expozice (vyjádřená jako C_{max} a AUC) dětí ve věku 4 až 6 roků po inhalaci 1 mg budesonidu z nebulizátoru je srovnatelná s expozicí zdravých dospělých, kteří inhalovali stejnou podanou dávku.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky akutní, subakutní a chronické toxicity ukazují, že systémové účinky budesonidu, tj. snížený přírůstek tělesné hmotnosti a atrofie lymfoidní tkáně a kůry nadledvin, jsou menší nebo podobné ve srovnání s jinými glukokortikoidy.

V šesti různých testech nebyly prokázány mutagenní ani klastogenní účinky budesonidu.

Zvýšená incidence mozkových gliomů u samců laboratorních potkanů ve studii na karcinogenitu nebyla potvrzena ve dvou opakovaných studiích, kde se incidence gliomů nelišila ve skupinách s aktivní léčbou (budesonid, prednisolon, triamcinolon acetonid) a kontrolní skupinou.

Změny v jaterním parenchymu (primární hepatocelulární neoplazie) zjištěné u samců laboratorních potkanů v původní studii na karcinogenitu byly zjištěny i v jedné ze dvou opakovaných studií u budesonidu i referenčních glukokortikoidů. Tyto účinky jsou pravděpodobně závislé na receptorové interakci a představují skupinový účinek.

Dostupné klinické zkušenosti ukazují, že neexistují předpoklady, že budesonid nebo jiné glukokortikoidy indukují vznik mozkových gliomů či primárního hepatocelulárního karcinomu u lidí.

6.FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1.Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, dihydrát dinátrium edetátu, polysorbát 80, kyselina citronová, dihydrát citronanu sodného a voda na injekci.

6.2.Inkompatibility

Nejsou známy. Kompatibilní přípravky viz odstavec 4.2.

6.3.Doba použitelnosti

2 roky.

V otevřené fólii lze jednorázové balení (plastová ampulka) používat po dobu 3 měsíců. Otevřené ampulky lze používat po dobu maximálně 12 hodin. Obsah takto uchovávaných otevřených ampulek již nelze považovat za sterilní.

6.4.Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl chráněn před světlem. Dno krabičky v pozici směrem dolů.

6.5.Druh obalu a velikost balení

Zatavené LD-PE ampulky s ulamovacím uzávěrem spojené do bloků po 5 kusech. Na ulamovacím uzávěru vyraženo na jedné straně "BUDESONIDE", na druhé straně 2 ml a obsah účinné látky. Zataveno do fólie. Papírová krabička.

Velikost balení: 20 ampulek po 2 ml.

6.6.Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Viz bod 4.2.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7.DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

8.REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/684/97-C

9.DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.8.1997/3.3.2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.7.2011

© AstraZeneca 2011

Registrovaná ochranná známka PULMICORT je majetkem AstraZeneca plc.

Referenční číslo dokumentu: 200711SPC