

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**PULMICORT TURBUHALER 100 µg**  
**PULMICORT TURBUHALER 200 µg**  
**PULMICORT TURBUHALER 400 µg**

Prášek k inhalaci

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Budesonidum 100 µg, resp.200 µg, resp.400 µg v jedné dávce (inhalaci).  
Pomocné látky viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.

Popis přípravku: bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek je určen k léčbě pacientů od 5 let.

Pulmicort Turbuhaler je indikován k léčbě bronchiálního astmatu u pacientů, kteří vyžadují udržovací léčbu glukokortikoidy k potlačení zánětlivých změn dýchacích cest.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování přípravku Pulmicort Turbuhaler by mělo být individuální.

Doporučená počáteční denní dávka a maximální doporučená denní dávka přípravku s ohledem na předchozí antiastmatickou léčbu je uvedena v následující tabulce.

	<i>Předchozí léčba</i>	<i>Doporučená počáteční dávka [µg budesonidu]</i>	<i>Maximální doporučená dávka [µg budesonidu]</i>
<b>Dospělí a starší pacienti</b>	nesteroidní léčba	200-400 jednou denně nebo 100-400 dvakrát denně	800 dvakrát denně
	inhalační glukokortikoidy	200-400 jednou denně nebo 100-400 dvakrát denně	800 dvakrát denně
	perorální glukokortikoidy	400-800 dvakrát denně	800 dvakrát denně
<b>Děti starší než 7 let</b>	nesteroidní léčba	200-400 jednou denně nebo 100-200 dvakrát denně	400 dvakrát denně
	inhalační glukokortikoidy	200-400 jednou denně nebo 100-200 dvakrát denně	400 dvakrát denně
	perorální glukokortikoidy	200-400 dvakrát denně	400 dvakrát denně
<b>Děti 5-7 let</b>	nesteroidní léčba	100-400 jednou denně nebo 100-200 dvakrát denně	200 dvakrát denně

	inhalační glukokortikoidy	100-400 jednou denně nebo 100-200 dvakrát denně	200 dvakrát denně
	perorální glukokortikoidy	200 dvakrát denně	200 dvakrát denně

V případě těžkého astmatu a v průběhu exacerbace astmatu může být u některých pacientů vhodnější rozdělit denní dávku na 3-4 dílčí dávky.

#### *Udržovací dávka*

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

#### *Dávkové rozmezí pro udržovací dávku*

- dospělí a starší pacienti: 100-1600 µg denně
- děti starší než 7 let: 100-800 µg denně
- děti 5-7 let: 100-400 µg denně

Denní dávka se obvykle podává v 1-2 dílčích dávkách. Dávkování jednou denně lze zvažovat u dospělých i dětí starších než 5 let, kteří jsou na udržovací dávce 100-400 µg budesonidu denně. Podávání jednou denně lze zahájit u pacientů na předchozí nesteroidní léčbě i u pacientů dobře kontrolovaných inhalačními glukokortikoidy. Dávku lze podat ráno nebo večer. Pokud dojde ke zhoršení astmatu, je nutné zvýšit celkovou denní dávku i frekvenci dávkování.

#### *Nástup účinku:*

Zlepšení kontroly astmatu po inhalaci přípravku může být dosaženo již první den po zahájení léčby. Maximálního účinku nebo prospěchu z léčby je však dosaženo po 1 až 2 týdnech léčby, nebo i později.

#### *Pokyny pro správné použití přípravku:*

Turbuhaler je nádechem poháněný inhalátor, tzn. že léčivá látka je strhávána vdechovaným vzduchem, když pacient inhaluje přes náústek inhalátoru.

Pacienta je třeba upozornit na:

- nutnost pečlivě přečíst příbalovou informaci, která je součástí balení.
- nutnost inhalovat zhluboka a usilovně přes náústek, aby se do plic dostala optimální dávka přípravku.
- nutnost vydechnout mimo náústek.
- nutnost vypláchnout si ústa vodou po inhalaci předepsané dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku sooru v orofaryngu.

Pacient nemusí mít žádný vjem, když vdechuje léčivo přes Turbuhaler, což je podmíněno malým množstvím vdechovaného léčiva.

#### *Pacienti, kteří nejsou léčeni glukokortikoidy*

Pacienti, u kterých je nutná dlouhodobá (udržovací) léčba astmatu, mohou mít prospěch z léčby přípravkem Pulmicort Turbuhaler v dávkách, které jsou uvedeny v tabulce. Těm pacientům, kteří nereagují adekvátně na počáteční dávku, může vést podání vyšší dávky ke zlepšené kontrole astmatu.

#### *Pacienti na udržovací léčbě inhalačními glukokortikoidy*

Výsledky klinického hodnocení prokázaly vyšší účinnost budesonidu podaného Turbuhalerem ve srovnání s dávkovaným aerosolem. Pokud jsou pacienti převáděni z dávkovaného aerosolu na Pulmicort Turbuhaler je možné v případě, že kontrola astmatu je dobrá, snížit dávku budesonidu až na

polovinu. Podobně lze postupovat i u pacientů převáděných z jiných inhalačních steroidů na Pulmicort Turbuhaler.

#### *Pacienti závislí na perorálních glukokortikoidech*

Pulmicort Turbuhaler umožňuje snížit podstatně dávku perorálních glukokortikoidů při zachované nebo zlepšené kontrole astmatu.

Zpočátku (po dobu asi 1 týdne) je nutné podat současně udržovací dávku perorálního glukokortikoidu a vysokou dávku přípravku Pulmicort Turbuhaler. Dále dávku perorálního steroidu postupně snižovat (např. o ekvivalent 2,5 mg prednisolonu každý týden) až na nejnižší možnou dávku. V mnoha případech je možné perorální glukokortikoidy vysadit úplně a nahradit přípravkem Pulmicort Turbuhaler.

V průběhu vysazování perorálních steroidů se mohou objevit celkové příznaky karence kortikosteroidů jako je bolest kloubů a svalů, únava a deprese. Plicní funkce mohou být přitom stejné nebo zlepšené. Je na místě tyto pacienty psychologicky povzbudit pro pokračování v léčbě přípravkem Pulmicort Turbuhaler, ale současně by měla být věnována zvýšená pozornost objektivnímu sledování funkce nadledvin. Pokud se klinicky manifestuje insuficience nadledvin, je nutné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikoidů (nebo je opět nasadit, pokud již byly vysazeny úplně). Následně lze přistoupit k jejich vysazování, ale ještě pomaleji než v předchozí situaci. V období zvýšené stresové zátěže nebo těžkého astmatického záchvatu může být vhodné dočasné podávání systémově působících glukokortikoidů.

#### **4.3. Kontraindikace**

Přecitlivělost na budesonid.

#### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pulmicort Turbuhaler není určen k rychlé úlevě od akutního astmatického záchvatu. V tomto případě je indikováno podání krátkodobě účinného inhalačního bronchodilatátoru. Pokud je léčba krátkodobě účinnými bronchodilatátory neúčinná, nebo když je nutné inhalovat více dávek než obvykle, je třeba znovu přehodnotit i léčbu protizánětlivými látkami. V této situaci může být potřebné zvýšení dávky inhalačního budesonidu nebo dočasná léčba perorálními kortikoidy.

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 převodu z perorálních steroidů na inhalační steroidy necítí dobře, t.j. pociťují např. bolest kloubů a svalů. Všeobecně lze považovat glukokortikoidní účinek za

nedostatečný, pokud se, obvykle ojedinele, objeví takové symptomy jako je únava, bolest hlavy, nauzea a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné přechodně zvýšit dávku perorálních steroidů, nebo je znovu nasadit, pokud již byly zcela vysazeny a postupně je opět vysazovat.

Náhrada systémově účinných steroidů za inhalační steroidy může někdy vést k expresi projevů alergie, např. rýma nebo ekzém, které byly dříve kontrolovány systémově účinnými steroidy. Tyto alergie by měly být léčeny symptomaticky podáním antihistaminik nebo jiných topických přípravků.

Poškozená funkce jater může ovlivnit eliminaci glukokortikoidů. Farmakokinetika budesonidu po intravenózním podání je podobná u zdravých jedinců a u pacientů s cirhózou jater. Po perorálním podání budesonidu se u pacientů s poškozenou funkcí jater zvyšuje jeho biologická dostupnost. Klinický význam tohoto zjištění je však omezený, protože po inhalaci budesonidu z přípravku Pulmicort Turbuhaler je jeho systémová dostupnost relativně nízká.

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 mělo by být bráno v úvahu při dlouhodobé léčbě.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s mykózami. Pulmicort Turbuhaler lze v tomto případě podávat pouze s cílenou chemoterapií.

Dlouhodobé lokální a systémové účinky přípravku Pulmicort Turbuhaler u lidí nejsou zcela známé. Když je dosaženo kontroly astmatu, je třeba titrovat dávku na nejnižší účinnou dávku. Lékař by měl pečlivě sledovat růst u dětí, které užívají glukokortikoidy (i v různých aplikačních formách) a rozhodovat mezi přínosem glukokortikoidní léčby pro kontrolu astmatu a možným zpomalením jejich růstu.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebylo zjištěno, že by budesonid interagoval s jinými léčivy používanými v léčbě astmatu nebo CHOPN.

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 4.4).

Cimetidin má v doporučených dávkách 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 vážít 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 je vylučován do mateřského mléka, avšak v rozmezí doporučených terapeutických dávek přípravku se nepředpokládá účinek na kojence. Pulmicort Turbuhaler může být podáván v době kojení.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pulmicort Turbuhaler nemá vliv na schopnost řídit motorová vozidla ani na schopnost obsluhovat stroje.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Z klinického hodnocení, literárních odkazů a zkušeností s přípravkem po uvedení na trh je zřejmé, že se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	respirační, hrudní a mediastinální poruchy	mírné podráždění v krku, kandidové infekce v oblasti orofaryngu, chrapot a kašel
Vzácné ( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )	Poruchy imunitního systému  Poruchy kůže a podkožní tkáň  Psychiatrické poruchy	Časná a pozdní přecitlivělost (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).

Vzácně mohou inhalovaná léčiva blíže neznámým mechanismem vyvolat bronchospasmus. Vzácně se mohou objevit příznaky systémového účinku glukokortikoidů, včetně hypofunkce nadledvin a zpomalení rychlosti růstu. Tento účinek závisí pravděpodobně na podávané dávce, době expozice a současné nebo předchozí léčbě steroidy a individuální vnímavosti pacienta.

#### 4.9. Předávkování

Akutní předávkování přípravkem Pulmicort Turbuhaler, včetně vysokých dávek, nepředstavuje klinický problém.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glukokortikoidy, jiná antiastmatika, inhalanda.

ATC kód: R03BA02

Budesonid je glukokortikoid s vysokým lokálně protizánětlivým účinkem.

##### *Lokální protizánětlivý účinek*

Přesný mechanismus účinku glukokortikoidů v léčbě astmatu a CHOPN není zcela přesně znám. Důležitou roli hrají pravděpodobně inhibice uvolňování mediátorů zánětu a inhibice imunitní odpovědi zprostředkované cytokiny. Vnitřní aktivita budesonidu měřená jako afinita k receptoru pro glukokortikoidy je 15 krát vyšší než u prednisolonu.

V klinické studii s astmatiky srovnávající inhalační a perorální budesonid byla prokázána statisticky významně vyšší účinnost inhalačního budesonidu, nikoliv však perorálního budesonidu, ve srovnání s placebem. Terapeutická účinnost budesonidu při podávání obvyklých terapeutických dávek může být vysvětlena přímým účinkem na respirační trakt.

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 bronchiálního astmatu*

Inhalační budesonid podávaný jednou nebo dvakrát denně je účinnou prevencí exacerbací bronchiálního astmatu u dětí i dospělých.

#### *Bronchiální astma vyvolané fyzickou zátěží*

Léčba inhalačním budesonidem podávaným jednou nebo dvakrát denně je účinnou prevencí bronchokonstrikce vyvolané fyzickou zátěží.

#### *Reaktivita dýchacích cest*

Budesonid snižuje reaktivitu dýchacích cest na přímé i nepřímé podněty u přecitlivělých pacientů. Funkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny

Studie na zdravých dobrovolnících (budesonid podávaný přes Turbuhaler) prokázaly na dávce závislý vliv budesonidu na koncentraci kortizolu v plasmě a moči. V doporučeném dávkování má Pulmicort Turbuhaler podle výsledků ACTH testu významně menší vliv na funkci kůry nadledvin než prednison 10 mg.

#### *Růst*

Dlouhodobé studie u dětí a adolescentů léčených inhalačním budesonidem prokázaly, že není ovlivněna dosažená výška postavy v dospělosti. Bylo pozorováno malé a přechodné počáteční zpomalení růstu (asi 1 cm), které se zpravidla objevuje v během prvního roku léčby.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

Po inhalaci budesonidu z Turbuhaleru se asi 25-35 % odměřené dávky deponuje v plicích, což je asi dvakrát více ve srovnání s dávkovaným aerosolem.

Maximální plasmatická koncentrace ( $c_{max}$ ) po opakované inhalaci 800  $\mu$ g budesonidu dvakrát denně je asi 4 nmol/l a je dosažena za 30 minut ( $t_{max}$ ). Systémová dostupnost budesonidu z Turbuhaleru je asi 38 % z odměřené dávky, z čehož asi 15 % tvoří spolknuté léčivo.

#### *Distribuce*

Distribuční objem budesonidu ( $V_d$ ) je asi 3 l/kg. Vazba na plasmatické bílkoviny je 85-90 %.

#### *Biotransformace*

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Aktivita hlavních metabolitů, 6 $\beta$ -hydroxybudesonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován enzymovým systémem cytochromu P<sub>450</sub>, isoenzymem CYP3A.

#### *Eliminace*

Budesonid je vylučován v nezměněné nebo konjugované formě převážně ledvinami. Ledvinami se vylučuje pouze v konjugované formě. Budesonid má vysokou clearance ( $Cl_p$  asi 1,2 l/min). Plasmatický biologický poločas po intravenózním podání ( $t_{1/2}$ ) je asi 2-3 hodiny.

#### *Linearita*

Farmakokinetika budesonidu je při doporučeném dávkování závislá na podané dávce.

## **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Výsledky akutní, subakutní a chronické toxicity prokázaly, že systémové účinky budesonidu, tj. snížení přírůstku tělesné hmotnosti a atrofie lymfoidní tkáně a kůry nadledvin, jsou méně závažné nebo podobné jako u jiných glukokortikoidů.

V testech na šesti různých pokusných modelech nebyl prokázán mutagenní ani klastogenní účinek budesonidu.

Ve studii na karcinogenitu na samcích potkanů byla zjištěna vyšší incidence mozkových gliomů. Tento nálezný nebyl ověřen v opakované studii, kde nebyl zjištěn rozdíl v incidenci gliomů mezi kontrolní skupinou a skupinami s aktivní léčbou (budesonid, prednisolon, triamcinolon acetonid).

Změny jater (primární hepatocelulární karcinom), které byly zjištěny v původní studii na karcinogenitu byly zjištěny i v opakované studii s budesonidem a jinými glukokortikoidy. Účinek je pravděpodobně závislý na receptorové interakci a představuje skupinový účinek.

Klinické zkušenosti ukazují, že nejsou důvody k domněnce, že budesonid nebo jiné glukokortikoidy vyvolávají mozkové gliomy nebo primární hepatocelulární karcinom u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Neobsahuje pomocné látky.

### **6.2. Inkompatibility**

Není relevantní vzhledem k lékové formě přípravku.

### **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, s dobře dotaženým uzávěrem.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Turbuhaler je vyroben z polyethylenu. Je tvořen ochranným uzávěrem, který je našroubován na vlastní inhalační aparát. Ten je tvořen ze tří hlavních částí: náústku, dávkovacího mechanismu a zásobníku léčivé látky.

Otočná rukojeť je barevně rozlišena pro jednotlivé síly přípravku: světle hnědá pro 100 µg, tmavě hnědá pro 200 µg a hnědočerná pro 400 µg.

Na otočné rukojeti Turbuhaleru je pro nevidomé pacienty vytlačen podle Braillova systému znak číslice "2". Papírová krabička.

*Velikost balení:*

100 dávek: Pulmicort Turbuhaler 200 µg a 400 µg

200 dávek: Pulmicort Turbuhaler 100 µg, 200 µg a 400 µg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku (a pro zacházení s ním)**

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**

Pulmicort Turbuhaler 100 µg: 14/1161/94-A/C

Pulmicort Turbuhaler 200 µg: 14/1161/94-B/C

Pulmicort Turbuhaler 400 µg: 14/1161/94-C/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

7.12.1994 / 18.8.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20.7.2011

© AstraZeneca 2011

Registrovaná ochranná známka PULMICORT je majetkem AstraZeneca plc.

Referenční číslo dokumentu: 200711SPC