

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

Benodil, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

Benodil, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 0,25 mg budezonidu.

Benodil, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 0,5 mg budezonidu.

Benodil, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 1 mg budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.

Zawiesina biała lub prawie biała.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Benodil jest stosowany w leczeniu:

- Astmy, gdy stosowanie inhalatora ciśnieniowego lub inhalatora proszkowego jest niewłaściwe.
- Pseudokrupu - bardzo ciężkiego zapalenia krtani (*Laryngitis subglottica*) podczas hospitalizacji.
- Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w przypadku gdy stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest uzasadnione.

Produkt leczniczy Benodil nie jest wskazany do łagodzenia ostrego napadu astmy lub stanów astmatycznych i bezdechu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

Dawkowanie produktu leczniczego Benodil należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dawkę należy ustalić na najniższym poziomie zapewniającym skuteczną kontrolę objawów astmy. Dawkę dobową należy podzielić na dwie dawki (podawane rano i wieczorem). W przypadku niewystarczającej skuteczności produktu leczniczego dawkę dobową można podzielić na 3 lub 4 pojedyncze dawki.

W przypadku, gdy wskazane jest zwiększenie efektu terapeutycznego, szczególnie u pacjentów, bez większego wydzielania śluzu w drogach oddechowych, zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu

lecniczego Benodil niż włączenie do leczenia doustnych kortykosteroidów, z powodu mniejszego ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Rozpoczęcie leczenia

Gdy leczenie rozpoczyna się w okresie ciężkiej astmy i podczas zmniejszania lub całkowitego zaprzestania przyjmowania doustnych glikokortykosteroidów, zalecana dawka początkowa budezonidu znajduje się w poniższej tabeli.

Dawka podtrzymująca

Dawkę podtrzymującą należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i powinna być ona możliwie najmniejsza aby zapewnić skuteczną kontrolę objawów astmy. Produkt leczniczy Benodil jest przeznaczony do długotrwałego leczenia astmy.

Maksymalna dawka dobową:

Zastosowanie maksymalnej dawki dobowej (2 mg budezonidu) dla niemowląt od 6 miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat należy rozważyć tylko u dzieci z ciężką astmą i w ograniczonym czasie.

Zalecana dawka:

Tabela 1.

	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca	Maksymalna dawka dobową
Niemowlęta (w wieku od 6 do 23 miesięcy) i Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)	0,5 – 1 mg budezonidu dwa razy na dobę	0,25 – 0,5 mg budezonidu dwa razy na dobę	2 mg budezonidu
Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) i Dorośli	1 – 2 mg budezonidu dwa razy na dobę	0,5 – 1 mg budezonidu dwa razy na dobę	4 mg budezonidu

Tabela 2. Objętość dawki produktu leczniczego Benodil

Objętość produktu Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji	Dawka [mg]
2 ml	0,25 mg
4 ml	0,5 mg
6 ml	0,75 mg

Objętość produktu Benodil, 0,25 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji	Dawka [mg]
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Objętość produktu Benodil, 0,5 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji	Dawka [mg]
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

W przypadku gdy nie można dobrać odpowiednich dawek tym produktem leczniczym, dostępne są jego inne moce.

Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami w terapii podtrzymującej

Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie wziewnym produktem Benodil pacjent powinien być w stanie stabilnym. Wysoką dawkę produktu leczniczego Benodil

można stosować jednocześnie z wcześniej stosowaną doustną dawką steroidów przez około 10 dni. Następnie dawkę doustnego steroidu należy stopniowo zmniejszać (przykładowo o 2,5 mg prednizolonu lub o równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu każdego miesiąca) do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. W celu uzyskania dalszych informacji na temat przerwania stosowania doustnych kortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Pseudokrup

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z pseudokrupem to 2 mg produktu leczniczego Benodil. Dawkę tę można podać w całości lub podzielić ją na dwie dawki po 1 mg, podając w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

POChP

Pacjentów należy leczyć stosując produkt leczniczy Benodil w dawkach 1-2 mg na dobę. Leczenie należy podzielić na 2 pojedyncze dawki co 12 godzin aż do momentu poprawy stanu klinicznego.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania budezonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego po podaniu doustnym u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Benodil

Do inhalacji produktem leczniczym Benodil wymagany jest zestaw inhalacyjny zawierający nebulizator z kompresorem. Nie wszystkie nebulizatory i kompresory są odpowiednie do stosowania produktu leczniczego Benodil, zawiesiny do nebulizacji. Aby zapewnić maksymalne dostarczenie budezonidu zalecane jest użycie nebulizatora z kompresorem o odpowiednim przepływie powietrza: 5-8 litrów/minutę, z objętością napełnienia komory 2-6 ml.

Dla dzieci zalecane jest stosowanie odpowiedniej maski twarzowej z doskonałą przyczepnością, dobrze przylegającej do twarzy, aby zoptymalizować stosowanie produktu leczniczego.

Przykładem odpowiedniego typu nebulizatora jest nebulizator PARI LC Plus wyposażony w ustnik lub odpowiednią maskę twarzową (PARI Baby mask z PARI Baby bend) z kompresorem (PARI Boy SX).

Czas nebulizacji i dostarczana dawka są zależne od objętości oddechowej pacjenta i objętości napełnienia komory.

Ampułkę należy oderwać od paska, dobrze wytrząsać przez 30 sekund i otworzyć poprzez przekręcenie jej górnej części. Zawartość ampułki należy delikatnie wycisnąć do komory nebulizatora. Pustą ampułkę należy wyrzucić, a komorę nebulizatora zamknąć.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Niewykorzystaną zawiesinę należy natychmiast wyrzucić.

Pacjenta należy poinstruować jak prawidłowo stosować produkt leczniczy Benodil. Dzieci powinny stosować produkt leczniczy Benodil wyłącznie pod nadzorem osoby dorosłej.

WAŻNE INFORMACJE DLA UŻYTKOWNIKA

- należy uważnie przeczytać instrukcje dotyczące stosowania zestawu do nebulizacji, które są zapakowane razem z każdym nebulizatorem
- nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do podawania produktu leczniczego Benodil i dlatego nie wolno ich stosować

- po inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą, w celu zminimalizowania ryzyka infekcji grzybiczych jamy ustnej i gardła
- po użyciu maski należy umyć twarz wodą, aby zapobiec podrażnieniu skóry twarzy
- należy w odpowiedni sposób czyścić i konserwować nebulizator, zgodnie z instrukcjami wytwórcy.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budezonid nie jest wskazany w szybkim łagodzeniu ostrych napadów astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji.

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

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

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

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

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, podeszły wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Pacjenci nieleczeni steroidami

Efekt terapeutyczny następuje zwykle po 10 dniach. U pacjentów z nadmiernym wydzielaniem śluzu w oskrzelach, można zalecić początkowo krótkotrwale leczenie skojarzone doustnymi kortykosteroidami (przez około 2 tygodnie). Po zakończeniu leczenia doustnego, powinna wystarczyć monoterapia produktem leczniczym Benodil.

Pacjenci leczeni steroidami

Podczas zmiany leczenia z doustnych kortykosteroidów na leczenie wziewnym produktem Benodil pacjent powinien być w stanie stabilnym.

Kiedy rozpoczyna się stosowanie wziewnych steroidów, dawkę doustnych steroidów należy stopniowo zmniejszać (przykładowo o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu każdego miesiąca) do możliwie najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby.

Podczas zmiany leczenia z doustnego na leczenie wziewnym budezonidem mogą wystąpić objawy wcześniej tłumione przez glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, mogą to być: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk, bóle mięśni i stawów. Należy zastosować odpowiednie leczenie tych objawów. Wystąpienie takich objawów jak zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu produktu leczniczego Benodil może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym świzczeniem po zastosowaniu dawki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budezonidu, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wprowadzić leczenie alternatywne.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy. Pacjenci są narażeni na wystąpienie niewydolności kory nadnerczy w ciężkich sytuacjach stresowych. Należy rozważyć zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów przed przewidywanym narażeniem organizmu na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi.

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwałe w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu doustnych glikokortykosteroidów.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę oraz rzadziej objawy psychiczne i zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję i agresję (szczególnie u dzieci). Z tego względu ważne jest, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Wpływ na wzrost

Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwałe przyjmują wziewne glikokortykosteroidy. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia zmniejszając przyjmowaną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów do możliwie najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazana jest konsultacja z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

Produkt leczniczy Benodil nie jest wskazany do łagodzenia ostrych napadów astmy, gdzie wymagane jest zastosowanie krótko działającego leku wziewnego rozszerzającego oskrzela. Pacjenci, u których leczenie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest nieskuteczne lub gdy potrzebują więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinni zasięgnąć pomocy lekarskiej. W tej sytuacji należy rozważyć wzmocnienie ich stałego leczenia poprzez podanie na przykład większych dawek wziewnego budezonidu lub podanie długo działającego beta-agonisty, bądź zastosowanie leczenia doustnymi glikokortykosteroidami.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wydalanie kortykosteroidów, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Jednakże klirens osoczowy po podaniu dożylniej dawki budezonidu pacjentom z marskością wątroby i osobom zdrowym był podobny. Po podaniu doustnym obserwowano wzrost dostępności ogólnoustrojowej budezonidu przy zaburzonej czynności wątroby w wyniku zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla przebiegu leczenia produktem Benodil nie jest znane, ponieważ brak danych dla budezonidu wziewnego, niemniej jednak można spodziewać się wzrostu stężeń w osoczu i zwiększenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Badania *in vivo* wykazały, że jednoczesne doustne podawanie ketokonazolu i itraconazolu (znanych inhibitorów aktywności izoenzymu CYP3A4 w wątrobie oraz w błonie śluzowej jelit) może powodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na budezonid. Należy unikać jednoczesnego stosowania budezonidu z ketokonazolem, itraconazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Jeśli jest to niemożliwe, przerwa między podaniem tych produktów i podaniem budezonidu powinna być jak najdłuższa. Należy wziąć także pod uwagę

zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami może wystąpić kandydoza jamy ustnej. Może być wówczas konieczne podanie odpowiedniego leku przeciwwgrzybiczego, u niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie leczenia kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem enzymu CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itraconazol, mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję budezonidu, (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać terapii skojarzonej. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków z budezonidem jest konieczne, przerwa między stosowaniem dawek poszczególnych leków powinna być jak najdłuższa i dodatkowo należy rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji w przypadku zastosowania dużych dawek wziewnego budezonidu wskazują na znaczne zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu (około czterokrotne), jeśli itraconazol w dawce 200 mg raz na dobę stosowany jest jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka wynosząca 1000 µg).

U kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne obserwowano zwiększone stężenie glikokortykosteroidów w osoczu i ich nasilone działanie, ale nie obserwowano żadnych działań podczas jednoczesnego stosowania budezonidu i doustnych środków antykoncepcyjnych w małych dawkach.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki prospektywnych badań epidemiologicznych i doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu budezonidu do obrotu nie wykazują zwiększonego ryzyka działań niepożądanych na zdrowie płodu/noworodka, jeśli budezonid był stosowany w ciąży w postaci inhalacji. Ważne jest zarówno dla płodu jak i dla matki aby utrzymać odpowiednie leczenie astmy podczas ciąży.

Podobnie jak w przypadku innych leków, budezonid można stosować w ciąży jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza przewidywana korzyść dla matki jest większa niż ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jednakże, podczas stosowania dawek terapeutycznych budezonidu, nie przewiduje się jakiegokolwiek wpływu takiego leczenia na dziecko karmione piersią. Budezonid może być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci inhalacji (200 lub 400 µg dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią powodowało nieistotną ogólnoustrojową ekspozycję na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym, szacowana dobową dawką u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, po zastosowaniu obu powyższych dawek, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej limitu oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu stosowanego wziewnie oraz faktu, że wykazuje on liniową farmakokinetykę podczas stosowania dawek terapeutycznych w zalecanych odstępach między nimi, zarówno podczas podawania donosowego, wziewnego, doustnego czy doodbytniczego, przewiduje się, że ekspozycja dzieci karmionych piersią na działanie budezonidu stosowanego w dawkach terapeutycznych jest mała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Benodil nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3. są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDra. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych może być związane z wiekiem, czynnością nerek i stanem ogólnym pacjenta.

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości**, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu***
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drżenie Niepokój

		Depresja
	Rzadko	Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Agresja Zmiany zachowania (głównie u dzieci) Nerwowość Lęk
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)
	Nieznana	Jaskra
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel Podrażnienie gardła
	Rzadko	Skurcz oskrzeli Bezgłos Chrypka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni

* rzadko u dzieci

** odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych: podrażnienie skóry twarzy, poniżej

*** odnosi się do dzieci i młodzieży, poniżej

Sporadycznie mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów po zastosowaniu glikokortykosteroidów wziewnych, prawdopodobnie zależne od dawki, czasu ekspozycji, poprzedniej i towarzyszącej ekspozycji na kortykosteroidy oraz indywidualnej wrażliwości.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po narażeniu na budesonid może wystąpić zakażenie grzybicze jamy ustnej i gardła. Należy poinformować pacjenta, aby płukał jamę ustną po każdorazowym zastosowaniu leku w celu zminimalizowania tego ryzyka.

Tak jak w przypadku innych inhalacji może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania nebulizatora z maską twarzową obserwowano przypadki podrażnienia skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości. Aby zapobiec występowaniu podrażnienia, należy myć wodą skórę twarzy po każdym zastosowaniu nebulizatora z maską twarzową.

W badaniach kontrolowanych placebo, zaćma była również obserwowana niezbyt często w grupie placebo.

Dane zebrano z badań klinicznych z udziałem 13119 pacjentów stosujących wziewny budesonid i 7278 pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania niepokoju wynosiła 0,52% dla wziewnego budesonidu i 0,63% w grupie placebo; częstość występowania depresji wynosiła 0,67% dla wziewnego budesonidu i 1,15% w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, wskazane jest monitorowanie

wzrostu, jak opisano w punkcie 4.4.

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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet w nadmiernych dawkach, nie powinno mieć znaczenia klinicznego. Nie jest znana ostra toksyczność budezonidu. W przypadku krótkotrwałego przedawkowania może dojść do zahamowania czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. W przypadku długotrwałego stosowania bardzo dużych dawek możliwy jest zanik kory nadnerczy. Możliwe jest ujawnienie się działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Może być osłabiona adaptacja na stres.

Leczenie przedawkowania

Nie ma konieczności podejmowania szczególnych działań doraźnych w przypadku długotrwałego przedawkowania. Należy kontynuować leczenie budezonidem w możliwie najmniejszej dawce podtrzymującej. Prawidłowa czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej powraca samoistnie w ciągu 1 do 2 dni.

W sytuacjach stresowych może być konieczne zastosowanie dodatkowego leczenia kortykosteroidem, na przykład podawanie dużych dawek hydrokortyzonu.

W przypadku zaniku kory nadnerczy pacjenta należy potraktować jak leczonego glikokortykosteroidami i konieczne jest podanie mu dawki podtrzymującej kortykosteroidu działającego ogólnoustrojowo.

Benodil zawiera 0,1 mg/ml wersenianu disodowego, który powoduje skurcz oskrzeli na poziomie powyżej 1,2 mg/ml.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: R03B A02

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwzapalne wysiękowe i przeciwobrzękowe z mniejszą częstością występowania poważnych działań niepożądanych niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Ze względu na poniższe cechy można wytłumaczyć jego bezpośrednie działanie na drogi oddechowe:

1. Hamowanie powstawania, przechowywania i uwalniania mediatorów z komórek tucznych,

bazofilów i makrofagów.

2. Zmniejszenie nadmiernej reaktywności układu oddechowego na bodźce zewnętrzne.
3. Zmniejszenie pobudzenia cholinergicznego, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie wydzielania śluzu.
4. Uszczelnienie nabłonka i śródbłonka.
5. Zmniejszenie objawów zapalenia (obrzęk, naciek komórkowy).
6. Zwiększona skuteczność beta-2-sympatykomimetyków (nieznaczny wpływ).

Indukcja specyficznych białek, np makrokortyn, jest omawiana jako specyficzne mechanizmy działania budezonidu. Biosynteza tych białek wymaga czasu, wyjaśniając opóźniony początek pełnej skuteczności budezonidu.

Makrokortyna działa poprzez hamowanie fosfolipazy A₂, w tym również hamowanie metabolizmu kwasu arachidonowego i hamuje powstanie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak leukotrieny. Zazwyczaj, nawet w przypadku długotrwałego stosowania, nie są spodziewane znaczące klinicznie ogólnoustrojowe działania niepożądane, nawet po przypadkowym połknięciu lub wstrzyknięciu, ze względu na szybki metabolizm w wątrobie.

Podczas długotrwałego stosowania nie obserwowano zaniku błony śluzowej oskrzeli.

Badania budezonidu przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, zależny od dawki, wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. Budezonid w postaci suchego proszku dostarczanego przez Turbuhaler w zalecanych dawkach powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach z ACTH.

Miejscowe działanie przeciwzapalne

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne polegające na zahamowaniu uwalniania mediatorów zapalenia i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin.

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z astmą, porównujące działanie wziewnego i doustnego budezonidu w dawkach zapewniających zbliżoną biodostępność ogólnoustrojową wykazały statystycznie, w porównaniu do placebo, istotną skuteczność wziewnego budezonidu, ale nie doustnego. W ten sposób można w znacznym stopniu wyjaśnić działanie terapeutyczne w standardowych dawkach wziewnego budezonidu jego bezpośrednim działaniem na drogi oddechowe.

W testach prowokacyjnych wykazano, że wcześniejsze leczenie budezonidem przez cztery tygodnie powoduje mniejsze zwężenie oskrzeli we wczesnych, jak również późnych reakcjach astmatycznych.

Początek działania

Po podaniu jednej dawki wziewnego budezonidu do jamy ustnej za pomocą inhalatora proszkowego, poprawę czynności płuc obserwuje się w ciągu kilku godzin. W przypadku terapeutycznego stosowania budezonidu wziewnego podawanego za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc następuje w ciągu dwóch dni od rozpoczęcia leczenia, jednakże pełne działanie terapeutyczne osiąga się dopiero po upływie około 4 tygodni.

Reaktywność dróg oddechowych

U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.

Astma wywołana przez wysiłek

Leczenie budezonidem w postaci produktu wziewnego jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywoływanym przez wysiłek, w przypadku leczenia przewlekłego.

U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę.

Wzrost

Zaobserwowano początkowe niewielkie, i na ogół przemijające opóźnienie wzrostu (około 1 cm) występujące najczęściej w pierwszym roku leczenia. Długoterminowe badania kliniczne wskazują, że

większość dzieci i młodzieży leczonych wziewnym budezonidem osiąga ostatecznie swój przewidywany wzrost w wieku dorosłym. Jednak w długoterminowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w którym dawka budezonidu nie była dostosowana do najniższej skutecznej dawki, dzieci i młodzież leczone wziewnym budezonidem były średnio 1,2 cm niższe jako dorośli w porównaniu do grupy placebo. W celu ustalenia najniższej skutecznej dawki oraz o monitorowania wzrostu u dzieci patrz punkt 4.4.

Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu

W badaniach wśród zdrowych ochotników obserwowano zależną od dawki zmianę stężenia kortyzolu w osoczu i w moczu po zastosowaniu budezonidu. Budezonid stosowany w zalecanych dawkach wywiera znacząco mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w badaniu ACTH.

Dzieci i młodzież

Astma - badania kliniczne

Skuteczność budezonidu oceniano w dużej liczbie badań. Wykazano, że jest on skuteczny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci po podaniu raz lub dwa razy na dobę w leczeniu przewlekłej astmy. Niektóre przykłady badań są podane poniżej.

Pseudokrup - badania kliniczne

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z pseudokrupem. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie jego stosowania w leczeniu dzieci z pseudokrupem podano poniżej.

Skuteczność u dzieci z łagodnym do umiarkowanego pseudokrupem

U 87 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 9 lat) przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem pseudokrupu przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo, w celu określenia, czy budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji łagodzi objawy pseudokrupu w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę 2 mg budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano lek w dawce 1 mg albo placebo. Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji powodował statystycznie znamienne poprawę punktacji objawów pseudokrupu po 12 oraz po 24 godzinach stosowania, a także po 2 godzinach od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów pseudokrupu powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie okresu hospitalizacji o 33%.

Skuteczność u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego pseudokrupem

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, porównywano skuteczność budezonidu i placebo w leczeniu pseudokrupu u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat), przyjętych do szpitala z powodu pseudokrupu pacjenci otrzymywali budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji w dawce 2 mg lub placebo co 12 godzin, lecz przez okres nie dłuższy niż 36 godzin lub do momentu wypisania ze szpitala. Łączna punktacja objawów pseudokrupu była oceniana 0, 2, 6, 12, 24, 36 oraz 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa przyjmująca budezonid, jak i grupa otrzymująca placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów pseudokrupu, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach po podaniu punktacja w zakresie objawów pseudokrupu w grupie przyjmującej budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji uległa statystycznie znacznej poprawie w porównaniu z grupą placebo i ta poprawa była podobna po 12 oraz po 24 godzinach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu tego produktu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora wynosi około 15% dawki nominalnej oraz 40% do 70% dawki dostarczonej pacjentowi. Niewielka ilość leku dostępna ogólnoustrojowo pochodzi z połkniętej części leku. Po podaniu dawki wynoszącej 2 mg maksymalne stężenie leku w osoczu

występuje około 10 do 30 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 4 nmol/l.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3 l/kg masy ciała. Budezonid wiąże się z białkami osocza w mniej więcej 85-90%.

Metabolizm

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej.

Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6β-hydroksybudezonidu i 16α-hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, wchodzący w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalone w postaci wolnej lub sprzężonej, przede wszystkim przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych ludzi budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 l/min). Końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin, co tłumaczy niewielką liczbę działań niepożądanych ogólnoustrojowych.

Liniowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

W przeprowadzonym badaniu ketokonazol podawany dwa razy na dobę w dawce 100 mg zwiększał stężenie w osoczu jednocześnie podanego doustnego budezonidu (jedna dawka 10 mg) średnio 7,8-krotnie. Brak danych dotyczących interakcji budezonidu wziewnego z ketokonazolem, jednakże można spodziewać się znaczącego zwiększenia stężenia budezonidu w osoczu.

Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowy klirens budezonidu wynosi około 0,5 l/min. W przeliczeniu na kg masy ciała klirens u dzieci jest w przybliżeniu o 50% większy niż u dorosłych. U dzieci chorych na astmę okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam jak okres półtrwania u dorosłych, zdrowych ochotników. U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej oraz 26% dawki dostarczonej pacjentowi. Ogólnoustrojowa biodostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u dorosłych.

Po podaniu dawki 1 mg dzieciom w wieku 4 do 6 lat, chorującym na astmę maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 20 minutach po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 2,4 nmol/l. Ekspozycja na budezonid (C_{max} i AUC) u dzieci w wieku 4 do 6 lat po jednorazowym podaniu dawki 1 mg leku za pomocą nebulizacji jest porównywalna do ekspozycji obserwowanej u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę dostarczoną za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podostra i przewlekła toksyczność

Budezonid w postaci wziewnej podawano przez okres 12 miesięcy psom i szczurom. Nawet w dawce 10 – 40 krotnie większej niż zazwyczaj zalecana nie obserwowano objawów toksyczności miejscowej w drogach oddechowych.

Mutagenny i rakotwórczy potencjał

Zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów, obserwowane w przeprowadzonym badaniu dotyczącym rakotwórczości, nie zostało potwierdzone w kolejnych badaniach. Częstość występowania glejaków w żadnych grupach leczonych (budezonidem, prednizolonem lub triamcynolonem) i grupach kontrolnych nie różniła się.

Podczas badań nad rakotwórczością u samców szczurów wykryto zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wywodzące się z komórek wątroby) zarówno w grupie, której podawano budezonid, jak i w grupie, której podawano inne glikokortykosteroidy. Najprawdopodobniej powstawanie tych zmian jest związane z działaniem na specyficzny receptor i jest typowe dla całej grupy leków. Do tej pory nie obserwowano takiego wpływu u ludzi.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość

W badaniach wpływu na rozród prowadzonych na zwierzętach kortykosteroidy powodowały wady rozwojowe (np. rozszczep podniebienia, deformacje układu kostnego). Kliniczne znaczenie tych rezultatów nie zostało wyjaśnione do dziś. U gryzoni, budezonid wykazywał działanie znane już z innych glikokortykosteroidów. Jednakże, w porównaniu z innymi miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, wpływ ten jest często słabszy w przypadku budezonidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Benodil nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, za wyjątkiem wymienionych punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu saszetki: 3 miesiące.

Zawartość ampułki należy zużyć w ciągu 12 godzin po jej otwarciu.

Okres ważności po rozcieńczeniu produktu leczniczego: mieszaninę należy zużyć w ciągu 30 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z LDPE zawiera 2 ml zawiesiny do nebulizacji. Zestawy zawierają po 5 ampulek zapakowanych w zabezpieczoną saszetkę z folii PET/Aluminium/PE.

Wielkość opakowań:

- 20 ampulek
- 40 ampulek
- 60 ampulek

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy Benodil można mieszać z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).
Okres ważności po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Benodil 0,125 mg/ml: Pozwolenie nr 23293
Benodil 0,25 mg/ml: Pozwolenie nr 23294
Benodil 0,5 mg/ml: Pozwolenie nr 23295

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.05.2017 r.