

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny do nebulizacji zawiera 0,5 mg budezonidu.
Każda ampułka 2 ml zawiesiny zawiera 1 mg budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.
Biała lub biaława zawiesina do nebulizacji w ampułce z polietylenu o niskiej gęstości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji wskazany jest do stosowania:

- u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane,
- u niemowląt i dzieci z pseudokrupem czyli ostrym zapaleniem krtani (*laryngitis acuta*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji należy podawać za pomocą odpowiedniego nebulizatora o konstrukcji zapewniającej wytwarzanie cząstek o wielkości umożliwiającej przechodzenie kropli do płuc. Na ogół nebulizatory takie mają $DV(50) < 3 \mu m$ oraz $DV(90) < 6 \mu m$.
Nebulizatory ultradźwiękowe **nie** są odpowiednie do podawania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji.

Dawkowanie

Dawkę produktu Nebbud, zawiesina do nebulizacji należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej odpowiednią kontrolę astmy. Jeżeli zalecana dawka dobową leku wynosi do 1 mg, produkt Nebbud można stosować raz na dobę. Nebbud można stosować raz na dobę u pacjentów nie leczonych dotychczas glikokortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów. Nebbud stosowany raz na dobę można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli nastąpi zaostrzenie objawów choroby, należy zwiększyć dawkę dobową preparatu. Podczas stosowania dawki dobowej większej niż 1 mg, produkt należy podawać dwa razy na dobę.

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia grzybiczego jamy ustnej i gardła, pacjent powinien po inhalacji wypłukać usta wodą. Ważne jest, aby poinformować pacjenta /opiekuna o konieczności umycia wodą skóry twarzy po użyciu maski na twarz w celu zapobieżenia podrażnieniom skóry twarzy.

Dawka początkowa

Podczas rozpoczynania leczenia, w okresach zaostrzenia astmy oraz podczas zmniejszania dawki lub odstawiania glikokortykosteroidów doustnych zalecana dawka produktu Nebbud wynosi:

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 mg do 2 mg na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat: 0,25 mg do 0,5 mg na dobę. U dzieci, które zażywają doustnie glikokortykosteroidy, można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg.

U małych dzieci, które nie mogą wdychać produktu przez ustnik, produkt powinien być podawany przez maskę twarzową.

Dawka podtrzymująca

Dawkę podtrzymującą należy dostosować do potrzeb danego pacjenta. Po osiągnięciu działania leczniczego należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą do najmniejszej dawki, która zapewnia odpowiednią kontrolę astmy.

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat: całkowita dawka dobową wynosi od 0,5 mg do 4 mg.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat: całkowita dawka dobową wynosi 0,25 mg do 2 mg na dobę.

Poprawa stanu pacjenta może nastąpić już po dwóch dniach od rozpoczęcia przyjmowania leku, jednak pełne działanie lecznicze uzyskuje się po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci przyjmujący doustne glikokortykosteroidy:

Nebbud może umożliwić zastąpienie lub zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów zapewniając jednocześnie utrzymanie działania leczniczego. Więcej informacji na temat odstawiania doustnych glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Astma

Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Zaleca się stosowanie przez 10 dni dużych dawek budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezmienionej dawce.

Następnie dawka doustnego glikokortykosteroidu powinna być stopniowo zmniejszana (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do możliwie najmniejszego poziomu zapewniającego kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można całkowicie zastąpić budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji. Dalsze informacje dotyczące przerywania stosowania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Pseudokrup

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z pseudokrupem to 2 mg budezonidu podane w postaci nebulizacji. Można podać tę dawkę w całości 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.

Podział dawek i mieszalność

Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu lub z innymi roztworami do nebulizacji terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu disodowego bądź bromku ipratropiowego.

Zalecane dawkowanie

Dawka (mg)	Nebbud, zawiesina do nebulizacji 0,5 mg/ml (1 mg/2 ml) Objętość (ml)
0,25	-
0,5	1
0,75	-
1,0	2
1,5	3
2,0	4

Jeśli konieczne jest zwiększenie działania leczniczego, szczególnie u pacjentów, u których nie występuje nadmierne wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, zaleca się raczej zwiększenie dawki budezonidu niż leczenie skojarzone z glikokortykosteroidami doustnymi, ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia działania ogólnoustrojowego.

Zalecenia dotyczące stosowania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji

Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji należy podawać za pomocą odpowiedniego nebulizatora. Nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do podawania produktu Nebbud.

Dawka budezonidu podawana pacjentowi różni się w zależności od zastosowanego urządzenia. Czas nebulizacji oraz dostarczona dawka leku zależą od szybkości przepływu, pojemności komory nebulizatora i objętości napełnienia. Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji przeznaczony jest do stosowania w nebulizatorze dyszowym wyposażonym w ustnik lub odpowiednią maskę na twarz (np. w badaniach klinicznych ten produkt podawano przez nebulizator Pari LC Jet Plus) .

Nebulizator powinien być połączony do kompresora o odpowiednim przepływie powietrza wynoszącym 6 - 8 l/min, a objętość napełnienia powinna wynosić 2 – 4 ml.

Instrukcja stosowania produktu:

- Przygotować nebulizator do użycia zgodnie z zaleceniami producenta.
- Oddzielić ampulkę z oznaczonego paska przez przekręcenie i pociągnięcie.
- Delikatnie wstrząsnąć ampulką.
- Trzymając ampulkę pionowo do góry odkręcić zamknięcie.
- Wycisnąć zawartość ampułki do komory nebulizatora.
- Użyć nebulizatora zgodnie z zaleceniami producenta.
- Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji jest ampulkach do jednorazowego użycia; w związku z tym, po każdym zastosowaniu należy usunąć wszelkie nieużyte resztki produktu, a komorę nebulizatora umyć i wysuszyć. Komorę nebulizatora oraz ustnik lub maskę na twarz należy umyć w gorącej wodzie z dodatkiem łagodnego detergentu. starannie wypłukać i wysuszyć podłączając komorę nebulizatora do wlotu sprężonego powietrza lub kompresora.
- Pacjentów należy poinstruować, aby po zakończeniu inhalacji zalecanej dawki przepłukiwali jamę ustną wodą w celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła.
- Pacjentów stosujących maskę na twarz należy poinstruować, aby po zakończeniu inhalacji myli twarz wodą w celu uniknięcia podrażnień.

Ważne! Pacjentów należy poinstruować, aby:

- uważnie przeczytali zalecenia dotyczące stosowania znajdujące się w Ulotce dla Pacjenta dołączonej do każdego opakowania produktu do nebulizacji;
- przygotowali nebulizator do użycia zgodnie z zaleceniami producenta;
- przepłukiwali jamę ustną wodą po zakończeniu inhalacji zalecanej dawki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła (kandydozy);
- w przypadku stosowania maski na twarz, myli twarz po zakończeniu inhalacji w celu uniknięcia podrażnień.

Pacjentów należy poinformować, że nebulizatory ultradźwiękowe **nie** są odpowiednie do podawania budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji i nie są do tego zalecane.

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

Nebbud nie jest odpowiedni do leczenia nagle występujących trudności w oddychaniu, w tym ostrych napadów astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych. Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Pacjenci niestosujący steroidów:

Działanie lecznicze uzyskuje się na ogół w ciągu 10 dni. U pacjentów, u których występuje nadmierne wydzielanie śluzu w oskrzelach można na początku podawać dodatkowo przez krótki okres (około dwóch tygodni) doustne glikokortykosteroidy. Po zakończeniu podawania glikokortykosteroidu doustnego podawanie samego produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji powinno być wystarczające.

Pacjenci stosujący steroidy:

Zmiana leczenia z doustnych kortykosteroidów na kortykosteroidy wziewne patrz punkt 4.2. Przed rozpoczęciem zmiany leczenia glikokortykosteroidami doustnymi na leczenie budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji, pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji podaje się wówczas w skojarzeniu z dotychczas stosowaną dawką steroidów przez około 10 dni. Po tym okresie dawkę steroidu doustnego należy stopniowo zmniejszać (np. o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite zastąpienie doustnego glikokortykosteroidu budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji.

Podczas zmiany leczenia doustnymi glikokortykosteroidami na leczenie produktem Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji, ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidu jest zazwyczaj słabsze, co może powodować występowanie objawów alergicznych lub zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz bóle mięśni i stawów. Należy wówczas zastosować odpowiednie leczenie tych objawów. W rzadkich przypadkach, wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych.

Tak jak podczas stosowania innych leków wziewnych, po podaniu produktu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu dawki produktu. Jeśli to nastąpi, natychmiast należy odstawić wziewny budezonid, ponownie ocenić sposób leczenia i w razie konieczności zastąpić je innym

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy, kiedy są narażeni na ciężkie sytuacje stresowe.

Należy rozważyć dodatkowe ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami w okresach stresu lub podczas planowanych zabiegów chirurgicznych.

Glikokortykosteroidy wziewne mogą powodować działania ogólnoustrojowe, szczególnie w przypadku przyjmowania dużych dawek przez długi okres. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze niż w przypadku stosowania glikokortykosteroidów doustnych. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra oraz rzadziej zaburzenia psychiczne lub zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). W związku z tym, ważne jest zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy.

Wpływ na wzrost

Zaleca się regularne kontrolowanie wzrostu dzieci długotrwale leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi. W przypadku spowolnienia wzrostu należy zweryfikować sposób leczenia w celu obniżenia dawki wziewnych glikokortykosteroidów. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu.. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pulmonologa dziecięcego.

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.

Nebbud nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia ostrych napadów astmy, w których wymagane jest podanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. W przypadku, gdy krótko działający lek rozszerzający oskrzela okaże się nieskuteczny lub konieczne będzie zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji, pacjent powinien zwrócić się do lekarza. W takiej sytuacji należy rozważyć zmianę leczenia, np. poprzez zwiększenie dawek budezonidu wziewnego lub wprowadzenie do leczenia długo działającego beta-mimetyku, lub okresowe zastosowanie doustnego glikokortykosteroidu.

Oslabiona czynność wątroby może wpływać na eliminację glikokortykosteroidów powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jednakże klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki budezonidu u pacjentów z marskością wątroby był zbliżony do występującego u pacjentów zdrowych. Po doustnym zastosowaniu dostępność ogólnoustrojowa budezonidu zwiększała się z powodu osłabionej czynności wątroby w wyniku zmniejszonego metabolizmu pierwszego przejścia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do podawania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji nie jest znane, gdyż brak danych dotyczących budezonidu wziewnego. Należy jednak oczekiwać zwiększonego stężenia w osoczu i, w związku z tym, zwiększonego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Badania *in vivo* wykazały, iż doustne podanie ketokonazolu i itrakonazolu (znanych inhibitorów aktywności CYP3A4 w wątrobie i błonie śluzowej jelit) powoduje zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na budezonid. Należy unikać jednoczesnego podawania budezonidu z ketokonazolem, itrakonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podawaniem wchodzących w interakcje leków powinna być jak najdłuższa. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc, oraz u pacjentów z zakażeniem grzybiczym lub wirusową infekcją dróg oddechowych.

Pacjentom należy zalecić, aby:

- przepłukiwali jamę ustną wodą po zakończeniu inhalacji zalecanej dawki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła;
- w przypadku stosowania maski na twarz, myli twarz po zakończeniu inhalacji w celu uniknięcia podrażnień skóry;
- myli i przechowywali nebulizator zgodnie z zaleceniami producenta; komorę nebulizatora należy myć po każdym użyciu; komorę nebulizatora oraz ustnik lub maskę na twarz należy myć w gorącej wodzie z dodatkiem łagodnego detergentu; starannie wypłukać i wysuszyć podłączając komorę nebulizatora do wlotu sprężonego powietrza lub kompresora.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itraconazol, oraz inhibitory proteazy HIV mogą zatem kilkukrotnie zwiększać działanie ogólnoustrojowe budezonidu (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). Ponieważ nie ma danych umożliwiających dostosowanie dawek, należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między przyjmowaniem poszczególnych leków powinna być możliwie jak najdłuższa, należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu. Inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak cyklosporyna, etynyloestradiol i troleandomycyna, również mogą znacząco zwiększać stężenie budezonidu w osoczu.

Ograniczone dane dotyczące interakcji wziewnego budezonidu w dużej dawce wskazują, że znaczne zwiększenie stężenia w osoczu (średnio cztery razy) może wystąpić, jeśli itraconazol w dawce 200 mg raz na dobę jest podawany jednocześnie z wziewnym z budezonidem (pojedyncza dawka 1000 µg).

Zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów było obserwowane u kobiet leczonych estrogenami i steroidami antykoncepcyjnymi. Nie obserwowano takiego działania podczas jednoczesnego przyjmowania budezonidu i małych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych. Inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak erytromycyna i klarytromycyna mogą również znacząco zwiększać stężenie budezonidu w osoczu. Jednoczesne podawanie cymetydyny może prowadzić do nieznacznego zwiększenia stężenia budezonidu w osoczu, które jest zazwyczaj nieistotne klinicznie.

Jednoczesne podawanie z cymetydyną może nieznacznie zwiększać stężenie budezonidu w osoczu, nie ma to jednak na ogół znaczenia klinicznego.

Jednoczesne stosowanie budezonidu ze steroidami o działaniu ogólnoustrojowym lub podawanymi donosowo prowadzi do addytywnego działania hamującego czynność nadnerczy.

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.

Ze względu na możliwe zahamowanie czynności kory nadnerczy, test stymulacji ACTH wykonywany w celu wykrycia niedoczynności przysadki może wskazywać fałszywe wyniki (małe wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych i doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu na świecie nie wykazują niepożądanego wpływu na zdrowie płodu/noworodka, jeśli budezonid stosowany był w postaci inhalacji w czasie ciąży. Ważne jest zarówno

dla płodu jak i dla matki utrzymanie odpowiedniego leczenia astmy podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych leków, budezonid można stosować w ciąży jedynie wtedy, 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 ekspozycją na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym, szacowana dobową dawką u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, w przypadku obydwu stosowanych 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 farmakokinetkę 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.

Płodność

Brak wystarczających danych potwierdzających wpływ budezonidu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nebbud nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Sporadycznie mogą wystąpić objawy działań niepożądanych wynikających ze stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów z glikokortykosteroidami wziewnymi, prawdopodobnie zależne od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnych i poprzednich ekspozycji na kortykosteroidy oraz od indywidualnej wrażliwości.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.

Częstość występowania została zdefiniowana 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 (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Objawy	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości*, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Przedmiotowe i podmiotowe objawy działania	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Objawy	Częstość występowania
	ogólnoustrojowego kortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności nadnerczy i opóźnienie wzrostu**	
Zaburzenia psychiczne	Lęk, depresja Niepokój, nerwowość, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci). Zaburzenia snu, pobudzenie psychoruchowe, agresja	Niezbyt często Rzadko Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4) Jaskra	Niezbyt często Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, podrażnienie gardła Skurcz oskrzeli, bezgłos, chrypka Ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, świszczący oddech	Często Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniaczenie	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcz mięśni Zmiany w gęstości mineralnej kości (ścienczenie)	Niezbyt często Bardzo rzadko

* Dotyczy poniżej opisanych wybranych działań niepożądanych, podrażnienia skóry twarzy.

** Patrz poniżej: Dzieci i młodzież.

Opis wybranych działań niepożądanych

W niektórych przypadkach, gdy stosowano nebulizator z maską na twarz, występowało podrażnienie skóry twarzy (reakcje nadwrażliwości). Aby temu zapobiec, należy umyć twarz wodą po każdym użyciu maski.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) rozpoczynających leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi. Jednakże, ważona ocena 8 analizowanych badań klinicznych z udziałem 4643 pacjentów z POChP leczonych budezonidem i 3643 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej leczenie bez zastosowania wziewnych glikokortykosteroidów nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia płuc. Wyniki 7 pierwszych z 8 badań zostały opublikowane w postaci metaanalizy.

Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* jamy ustnej i gardła spowodowane jest osadzeniem się leku. Płukanie przez pacjenta jamy ustnej wodą po każdej inhalacji zminimalizuje ryzyko jego wystąpienia.

Kortykosteroidy wziewne mogą powodować działania ogólnoustrojowe, szczególnie w przypadku długotrwale przyjmowanych dużych dawek. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze niż w przypadku stosowania glikokortykosteroidów doustnych. Możliwe działania

ogólnoustrojowe to: zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz rzadziej zaburzenia psychiczne lub zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). Działania te zależą najprawdopodobniej od stosowanej dawki, czasu podawania leku, jednoczesnego i wcześniejszego podawania steroidów oraz wrażliwości osobniczej. W przeprowadzonych badaniach kontrolowanych placebo, w grupie placebo również niezbyt często obserwowano zaćmę.

Badania kliniczne z udziałem 13 119 pacjentów przyjmujących wziewny budezonid oraz 7 278 pacjentów z grupy placebo zostały połączone. Częstość występowania lęku wyniosła 0,52% w grupie przyjmującej wziewny budezonid i 0,63% w grupie placebo; częstość występowania depresji wyniosła 0,67% w grupie przyjmującej wziewny budezonid i 1,15% w grupie placebo.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z noworozpoznaną POChP, u których leczenie rozpoczęto wziewnymi kortykosteroidami. Jednak ważona ocena 8 badań klinicznych z udziałem 4643 pacjentów z POChP leczonych budezonidem i 3643 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej leczenie bez wziewnych kortykosteroidów nie wykazały zwiększonego ryzyka zapalenia płuc. Wyniki z pierwszych 7 z 8 badań zostały opublikowane w metaanalizie.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, należy kontrolować wzrost zgodnie z punktem 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nebbud zawiera 0,1 mg/ml edetynianu disodowego, który powodował skurcz oskrzeli przy stężeniach powyżej 1,2 mg/ml. Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet znacznie większymi dawkami niż zalecane, nie powinno powodować problemów klinicznych.

Budezonid stosowany długotrwale w dużych dawkach może powodować zahamowanie czynności nadnerczy.

Leczenie

Ostre przedawkowanie: nie ma konieczności podejmowania szczególnych działań doraźnych. Należy kontynuować leczenie budezonidem w najmniejszej skutecznej dawce podtrzymującej. Prawidłowa czynność kory nadnerczy powraca samoistnie w ciągu kilku dni.

Przedawkowanie przewlekłe: należy postępować tak, jak w przypadku pacjentów leczonych wcześniej steroidami. Należy zastosować odpowiednią dawkę podtrzymującą steroidu o działaniu ogólnoustrojowym np. prednizolonu. Kiedy stan pacjenta ustabilizuje się, pacjent powinien kontynuować leczenie budezonidem wziewnym w zalecanej dawce.

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 o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym powodującym rzadziej występujące i mniej ciężkie działania niepożądane w porównaniu do glikokortykosteroidów doustnych.

Miejscowe działanie przeciwzapalne

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają działania przeciwzapalne, takie jak zahamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów chorych na astmę, porównującym budezonid wziewny i doustny w dawkach, po których biodostępność ogólnoustrojowa jest podobna, wykazano statystycznie znaczącą skuteczność budezonidu wziewnego, a nie doustnego. W związku z tym, działanie lecznicze standardowych dawek budezonidu wziewnego może być w znacznym stopniu wyjaśnione przez jego bezpośrednie działanie na układ oddechowy.

W badaniu prowokacyjnym wykazano, że wcześniejsze podawanie budezonidu przez cztery tygodnie powoduje mniejsze zwężenie oskrzeli w natychmiastowych, jak i opóźnionych reakcjach astmatycznych.

Początek działania leku

Po pojedynczej dawce wziewnego budezonidu, podanej za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc osiągana jest w ciągu kilku godzin. Wykazano, że po zastosowaniu leczniczym inhalowanego doustnie budezonidu, podanego za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc osiągana jest w ciągu dwóch dni od rozpoczęcia leczenia, chociaż maksymalne działanie może być osiągnięte dopiero po czterech tygodniach.

Reaktywność dróg oddechowych

Wykazano, że budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli.

Astma wywołana wysiłkiem

Leczenie budezonidem wziewnym jest skuteczne w zapobieganiu astmie wywołanej wysiłkiem.

Wpływ na wzrost

Ograniczona liczba danych z badań długoterminowych sugeruje, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym osiąga swój docelowy wzrost w wieku dorosłym. Zaobserwowano jednak początkowe niewielkie, ale przemijające spowolnienie wzrostu (o około 1 cm), które występuje na ogół w pierwszym roku leczenia (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Budezonid ulega w znacznym stopniu biotransformacji w wątrobie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Budezonid jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4, jednego z izoenzymów układu enzymatycznego cytochromu P450.

W jednym z badań, podawanie ketokonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększało średnio o 7,8-krotnie stężenie jednocześnie podawanego doustnie budezonidu (w pojedynczej dawce 10 mg) w osoczu.

Nie ma informacji o tej interakcji dla wziewnego budezonidu, ale można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia w osoczu.

Z całej połkniętej dawki budezonidu około 90% ulega dezaktywacji na skutek efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu po inhalacji 1 mg budezonidu za pomocą inhalatora proszkowego wynosi około 3,5 nmol/l i osiągane jest po około 20 minutach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność budezonidu jest mała, a jej nasilenie i rodzaj są podobne jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, w tym dipropionianu beklometazonu i acetonidu fluocynolonu.

Wyniki badań dotyczących toksyczności podostrej i przewlekłej wskazują, że działania ogólnoustrojowe budezonidu są mniej ciężkie lub podobne do działań obserwowanych po podaniu innych glikokortykosteroidów; są to na przykład zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz atrofia tkanek limfatycznych i kory nadnerczy.

Zwiększona częstość występowania glejaka mózgu stwierdzona w badaniu dotyczącym rakotwórczości przeprowadzonym na samcach szczurów nie została potwierdzona w badaniu powtórnym, w którym częstość występowania glejaków nie różniła się pomiędzy którąkolwiek grupą poddawaną aktywnemu leczeniu (budezonidem, prednizolonem, acetonidem triamcynolonu) a grupami kontrolnymi.

Zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wątroby) wykryte u samców szczurów w pierwszym badaniu dotyczącym działania rakotwórczego zostały zaobserwowane w badaniu powtórnym z zastosowaniem budezonidu, jaki również podczas podawania pozostałych glikokortykosteroidów. Działania te są prawdopodobnie związane z działaniem na specyficzny receptor i są typowe dla całej grupy leków.

Dostępne badania kliniczne nie wykazują, iż budezonid lub inne glikokortykosteroidy powodują glejaka mózgu bądź pierwotny nowotwór wątroby u ludzi.

W badaniach wpływu na rozrodczość zwierząt wykazano, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady rozwojowe, takie jak rozszczep podniebienia czy wady rozwojowe układu kostnego. Wydaje się jednak, że dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach nie mają znaczenia dla ludzi stosujących zalecane dawki.

Wyniki badań na zwierzętach wykazały również wpływ zwiększonego narażenia na glikokortykosteroidy w okresie przedurodzeniowym na zwiększenie ryzyka zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego, wystąpienia chorób układu krążenia u osobników dorosłych oraz trwałych zmian w gęstości receptorów glikokortykosteroidowych, obrotach metabolicznych neuroprzekaźników i zachowaniu przy narażeniu mniejszym niż w przypadku stosowania dawek powodujących działanie teratogenne.

W badaniu farmakokinetyki, szacowana dawka dobową, którą otrzymywało niemowlę, stanowiła 0,3% dawki dobowej u matki po zastosowaniu obu powyższych dawek budezonidu, a średnie stężenie w osoczu u dzieci szacowano na poziomie 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, zakładając całkowitą biodostępność przyjętego doustnego leku u dziecka. Stężenia budezonidu w próbkach osocza dzieci były poniżej granicy oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu podawanego wziewnie oraz faktu, że właściwości farmakokinetyczne budezonidu są liniowe w zakresie dawek leczniczych po podaniu donosowym, wziewnym, doustnym lub doodbytniczym, przewidywana ekspozycja u karmionego piersią dziecka jest mała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu torebki z folii laminowanej produkt może być stosowany w ciągu 3 miesięcy.

Po otwarciu ampułki produkt nadaje się do użycia w ciągu 12 godzin.

Ampułki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu folii laminowanej lub ampułki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) zawierająca 2 ml zawiesiny. Paski po 5 ampułek zapakowane w torebki z folii laminowanej i następnie w tekturowe pudełko. Każde pudełko zawiera po 10 lub 20 ampułek wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20516

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

31.08.2012

10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**