

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PULMICORT TURBUHALER 200 µg prášek k inhalaci
PULMICORT TURBUHALER 400 µg prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Budesonidum 200 µg, resp. 400 µg v jedné dávce (inhalaci).

Úplný seznam pomocných látek 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 má být individuální.

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

Tabulka 1 Doporučené denní dávky

	<i>Předchozí léčba</i>	<i>Doporučená počáteční dávka [µg budesonidu]</i>	<i>Maximální doporučená dávka [µg budesonidu]</i>
Dospělí a starší pacienti	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
Děti starší než 7 let	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

Děti 5-7 let	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 náustek inhalátoru.

Pacienta je třeba upozornit na:

- nutnost pečlivě přečíst příbalovou informaci, která je součástí balení.
- nutnost inhalovat zhluboka a usilovně přes náustek, aby se do plic dostala optimální dávka přípravku.
- nutnost vydechnout mimo náustek.
- 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 Turbuhalem 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 dovoluje zcela nahradit nebo významně snížit dávku perorálních glukokortikoidů při zachované kontrole astmatu. Při zahajování převodu z perorálních glukokortikoidů na Pulmicort má být pacient v relativně stabilizovaném stavu. Po dobu přibližně 10 dnů se podává vysoká dávka přípravku Pulmicort a původně podávaná dávka perorálního glukokortikoidu.

Poté se dávka perorálního glukokortikoidu postupně snižuje (např. o 2,5 mg prednisolonu nebo jeho ekvivalent každý měsíc) na nejnižší možnou úroveň. V mnoha případech je možné zcela nahradit perorální glukokortikoid přípravkem Pulmicort. Další informace o vysazování glukokortikoidů viz v bodě 4.4.

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 má 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 Cushingův syndrom, Cushingoidní projevy, útlum funkce nadledvin, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, snížení kostní minerální denzity, vývoj šedého očního zákalu a glaukomu a vzácněji řadu účinků na psychiku nebo chování (zvláště u dětí) zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresivitu (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, tj. pociťují např. bolest kloubů a svalů. Všeobecně lze považovat glukokortikoidní účinek za nedostatečný, pokud se, obvykle ojediněle, 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 mají být léčeny symptomaticky podáním antihistaminik nebo jiných topických přípravků.

Porucha funkce jater může snížit 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 poruchou funkce 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 itrakonazolu (inhibitory CYP3A4 v játrech a sliznici GIT) může vést ke zvýšené systémové expozici k budesonidu (viz bod 4.5). Souběžné podávání ketokonazolu, HIV proteázových inhibitorů nebo jiných účinných inhibitorů CYP3A4 by má být vyloučeno. Pokud to není možné, je třeba maximálně prodloužit dobu mezi podáním obou léčiv (viz též bod 4.5).

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s aktivní nebo něhou plicní tuberkulózou a pacientům s plísnovými nebo virovými infekcemi dýchacích cest. Pulmicort Turbuhaler lze v tomto případě podávat pouze s cílenou chemoterapií.

V průběhu léčby inhalačními glukokortikoidy se může objevit orální kandidóza. Tato infekce může vyžadovat vhodnou protiinfekční léčbu a u některých pacientů i přerušeni léčby (viz též bod 4.2).

Podobně jako u jiné inhalační léčby se může objevit paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením pískotů po podání dávky. Pokud k tomuto projevu dojde, je nutné léčbu inhalačním budesonidem okamžitě přerušit, pacienta je třeba vyšetřit a pokud je to nutné, zahájit alternativní léčbu.

Vliv na růst

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.

U dětí, kterým jsou dlouhodobě podávány inhalační glukokortikoidy, se doporučuje pravidelně měřit tělesnou výšku. Pokud dojde ke zpomalení růstu, je třeba léčbu znovu zhodnotit s cílem snížit dávku inhalačního glukokortikoidu. Je třeba pečlivě zvažovat mezi přínosem glukokortikoidní léčby pro

kontrolu astmatu a možným zpomalením jejich růstu. Dále je třeba uvažovat i o možnosti odeslání pacienta k pediatri – specialistovi na respirační onemocnění.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebylo zjištěno, že by budesonid interagoval s jinými léčivými přípravky 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 několikrát zvyšovat systémovou expozici k budesonidu (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že neexistují údaje na podporu dávkového doporučení, nelze souběžně podávat tato léčiva. Pokud to není možné, je třeba prodloužit dobu mezi podáním obou léčiv na maximum a lze též uvažovat o snížení dávky budesonidu. Omezené údaje o této interakci s vysoko dávkovaným budesonidem ukazují, že může docházet ke značnému vzestupu plazmatických koncentrací (v průměru 4násobnému), pokud je podáván itraconazol 200 mg jednou denně souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000 µg).

U žen léčených estrogény a steroidní antikoncepcí byly pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace a zvýšený účinek kortikosteroidů, ale nebyl pozorován žádný účinek při podávání budesonidu a nízké dávkované perorální antikoncepce.

Vzhledem k tomu, že funkce nadledvin může být snížena, může stimulační test s ACTH k diagnostice insuficience hypofýzy vykazovat falešné výsledky (nízké hodnoty).

Cimetidin má v doporučených dávkách klinicky nevýznamný vliv na farmakokinetiku budesonidu.

4.6 Těhotenství a kojení

Většina výsledků prospektivních epidemiologických studií a peregistrační používání přípravku ukazují, že není zvýšeno riziko nežádoucích účinků na plod a novorozence při použití inhalovaného budesonidu v průběhu těhotenství. Pro plod i matku je důležité, aby v průběhu těhotenství bylo astma adekvátně kontrolováno. Podobně jako v jiných případech podávání léků v průběhu těhotenství, je podávání budesonidu v průběhu těhotenství odůvodněné pouze v případech, kdy prospěch z léčby převáží nad potenciálním rizikem pro plod.

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.

Dlouhodobá léčba kojících astmatiček inhalačním budesonidem (200 µg nebo 400 µg dvakrát denně) vedla k zanedbatelné systémové expozici kojenců k budesonidu.

Ve farmakokinetické studii byla pro obě uvažované dávky odhadovaná denní dávka, které byl vystaven plod, 0,3 % denní dávky, které byla vystavena matka. Průměrná plazmatická koncentrace na straně plodu byla 1/600 koncentrace pozorované na straně matky a za předpokladu úplné perorální biodostupnosti budesonidu u plodu. Koncentrace budesonidu ve vzorcích plazmy plodu byly vždy menší než limit kvantifikace.

Na základě dat s inhalovaným budesonidem a s ohledem na lineární farmakokinetiku budesonidu v rámci terapeutického dávkového intervalu pro nosní, inhalační, perorální a perrektální budesonid, se předpokládá, že expozice kojence je nízká.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Pro výskyt nežádoucích účinků byly použity následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence

SOC	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Orofaryngeální kandidóza, pneumonie (u pacientů s CHOPN)
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Časná a pozdní přecitlivělost zahrnující (rash, kontaktní dermatitidu, kopřivku, angioedém, bronchospasmus a anafylaktickou reakci)
Endokrinní poruchy	Vzácné	Projevy a příznaky systémových účinků glukokortikoidů zahrnující supresi nadledvin a zpomalení růstu*
Poruchy oka	Méně časté	Katarakta, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
	Neznámá frekvence	Glaukom
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost, deprese
	Vzácné	Agitovanost, nervozita a změny v chování (zvláště u dětí)
	Neznámá frekvence	Poruchy spánku, psychomotorická hyperaktivita, agrese
Poruchy nervového systému	Méně časté	Třes
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, chrapot, podráždění v krku
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalový spasmus
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Kožní podlitiny

* viz „Pediatrická populace“ níže

Vzácně mohou inhalovaná léčiva blíže neznámým mechanismem vyvolat bronchospasmus. Občas 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.

V placebem kontrolovaných klinických studiích byla méně často hlášena katarakta v placebové skupině.

Klinické studie s 13119 subjekty na inhalačním budesonidu a s 7278 subjekty na placebo byly spojeny. Frekvence výskytu úzkosti byla 0,52 % u budesonidu a 0,63 % u placeba; výskyt deprese byl 0,67 % u inhalačního budesonidu a 1,15 % u placeba.

Pediatrická populace

Vzhledem k riziku zpomalení růstu u pediatrické populace je nutné sledovat růst u dětí tak, jak je popsáno v bodě 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 precitlivělých pacientů.

Vliv na plazmatickou koncentraci kortisolu

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.

Pediatrická populace

U 157 dětí (ve věku 5-16 let) léčených průměrnou denní dávkou 504 μg po dobu 3-6 let bylo provedeno vyšetření štěrbinovou lampou. Výsledky vyšetření byly porovnány s výsledky u 111 dětí s astmatem stejného věku. Podávání inhalačního budesonidu nebylo spojeno s vyšším výskytem zadní subkapsulární katarakty.

Růst

Bylo pozorováno počáteční malé a všeobecně přechodné zpomalení růstu (přibližně o 1 cm), které se obvykle projevuje v průběhu prvního roku léčby. Dlouhodobé klinické studie v prostředí klinické praxe předpokládají, že děti a dospívající léčení inhalovaným budesonidem v průměru dosahují své normální předpokládané výšky v dospělosti. V dlouhodobé dvojitě zaslepené klinické studii, ve které nebyl budesonid titrován na nejnižší ještě účinnou dávku, byly děti a dospívající léčení inhalovaným budesonidem v dospělosti v průměru o 1,2 cm nižší než kontrolní skupina, která užívala placebo. Ohledně titrace na nejnižší ještě účinnou dávku a o monitorování růstu u dětí viz bod 4.4.

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 plazmatická koncentrace (C_{max}) po inhalaci 800 μg budesonidu denně je asi 4 nmol/l a je dosažena za 30 minut (t_{max}). Maximální plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou koncentrací v závislosti na čase se zvyšují lineárně v závislosti na dávce, ale jsou mírně vyšší (20-30 %) po opakovaném podání (3týdenní léčby) než po jednorázovém podání. Plicní depozice u zdravých dobrovolníků je přibližně 34 % \pm 10 % odměřené dávky (aritmetický průměr \pm SD), 22 % zůstává v náústku a zbytek (přibližně 45 % odměřené dávky) se spolkne.

Distribuce

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

Biotransformace

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Glukokortikoidní aktivita hlavních metabolitů, 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován enzymovým systémem cytochromu P₄₅₀, 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). Plazmatický biologický poločas po intravenózním podání ($t_{1/2}$) je asi 2-3 hodiny.

Linearita

Farmakokinetika budesonidu je při doporučeném dávkování závislá na podané dávce.

Pediatrická populace

U 4-6letých dětí s astmatem je systémová clearance budesonidu přibližně 0,5 l/min. V přepočtu na tělesnou hmotnost je clearance u dětí asi o 50 % vyšší než u dospělých. U dětí s astmatem je plazmatický biologický poločas budesonidu po inhalaci přibližně 2-3 hodiny. To je přibližně stejné jako u zdravých dospělých. U dětí s astmatem léčených přípravkem Pulmicort Turbuhaler (jednotlivá dávka 800 µg) je dosaženo maximální plazmatické koncentrace C_{max} (4,85 nmol/l) za 13,8 minuty po inhalaci. Poté se rychle snižuje. Hodnota AUC byla 10,3 nmol.h/l. Hodnota AUC je všeobecně srovnatelná s hodnotou naměřenou u dospělých, ovšem hodnota C_{max} bývá vyšší u dětí. Plicní depozice u dětí (31 % nominální dávky) je podobná hodnotě naměřené u zdravých dospělých (34 % nominální dávky).

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 nález 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 obsah balení

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

Otočná rukojeť je barevně rozlišena pro jednotlivé síly přípravku: 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 nebo 200 dávek v jednom balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz bod 4.2.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 18. 3. 2019

AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AA, Velká Británie

Od 19. 3. 2019

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. prosince 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 18. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 10. 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz