

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**PULMICORT 0,5 mg/ml suspenze k rozprašování (z rozprašovače/nebulizátoru)**

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Budesonidum 0,5 mg v 1 ml suspenze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

Velmi závažný pseudokrup (laryngitis subglottica), kdy je indikována hospitalizace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Astma

Dávkování přípravku má být individuální.

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

#### *Doporučené počáteční dávky přípravku*

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

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

#### *Udržovací dávka*

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

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

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

#### *Dávkování jednou denně*

Dávkování jednou denně lze navrhnout u dospělých i dětí s astmatem, pokud vyžadují udržovací dávku v rozmezí 0,25 až 1 mg budesonidu denně. Podávání jednou denně lze navrhnout u pacientů s dobře kontrolovaným astmatem. Dávku lze podávat buďto ráno, nebo večer. Pokud dojde ke zhoršení příznaků astmatu, je nutné zvýšit celkovou denní dávku a rozdělit ji do více dávek podle potřeby.

#### *Nástup účinku*

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

#### *Pacienti léčení perorálními glukokortikoidy*

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

#### Pseudokrup

Obvykle používaná dávka u kojenců a dětí s pseudokrupem je 2 mg budesonidu k nebulizaci. Tato dávka se podává najednou nebo jako dvě oddělené dávky po 1 mg s odstupem 30 minut. Dávkování lze opakovat každých 12 hodin po dobu až 36 hodin nebo do klinického zlepšení stavu.

#### *Dělitelnost jednodávkového balení a mísitelnost*

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

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

**Tabulka 1      Dávkovací tabulka**

| Dávka [mg] | Objem přípravku [ml] |
|------------|----------------------|
| 0,25       | 0,5*                 |
| 0,5        | 1*                   |

|      |   |
|------|---|
| 0,75 | - |
| 1    | 2 |
| 1,5  | 3 |
| 2    | 4 |

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

#### *Návod na správné použití přípravku Pulmicort – suspenze k rozprašování*

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

Pacienta (rodiče dítěte) je třeba upozornit na:

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

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na budesonid a ostatní složky přípravku.

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

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

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

Systémové účinky inhalačních glukokortikoidů se mohou objevit zvláště při podávání vysokých dávek po delší časové období. Pravděpodobnost výskytu systémových účinků je však daleko menší ve srovnání s perorálním podáváním glukokortikoidů. Možné systémové účinky zahrnují 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 agrese (viz bod 4.8). Z těchto důvodů je důležité titrovat dávku inhalačního glukokortikoidu na nejnižší účinnou udržovací dávku, při které je dosaženo účinné kontroly astmatu.

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

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

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

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

Těžká hepatální insuficience může klinicky významným způsobem snížit eliminaci glukokortikoidů.

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 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 němou plicní tuberkulózou a pacientům s plísňovými nebo virovými infekcemi dýchacích cest.

V průběhu léčby inhalačními glukokortikoidy se může objevit orální kandidóza. Tato infekce může vyžadovat vhodnou protiinfekční léčbu a u některých pacientů i přerušení 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*

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 prospěchem z léčby glukokortikoidy a možným rizikem zpomalení růstu. Dále je třeba uvažovat i o možnosti odeslání pacienta k pediatrovi – 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 zváženo 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**

Budesonid neinteraguje se žádným léčivem používaným v léčbě astmatu.

Metabolismus budesonidu je zprostředkován především enzymovým systémem cytochromu P450 CYP3A4. Inhibitory tohoto enzymového systému, např. ketokonazol a itrakonazol, 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 itrakonazol 200 mg jednou denně souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000 µg).

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

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

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Většina výsledků prospektivních epidemiologických studií a poregistrační 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 se vylučuje do mateřského mléka, ovšem v rozmezí terapeutických dávek pro přípravek se nepředpokládá ovlivnění kojence. Pulmicort - suspenze k rozprašování lze podávat v průběhu kojení.

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 údajů 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 - suspenze k rozprašování 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 "Popis vybraných nežádoucích účinků" níže; iritace pokožky obličeje

\*\* viz „Pediatrická populace“ níže

Inhalovaná léčiva mohou blíže neznámým mechanismem vyvolat bronchospasmus.

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

Vzácně byly hlášeny dysfonie a chrapot.

##### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

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

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### *Lokální protizánětlivý účinek*

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

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

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

#### *Exacerbace astmatu*

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

#### *Námahové astma a reaktivita dýchacích cest*

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

### ***Pediatrická populace***

#### *Klinická účinnost - astma*

Účinnost přípravku Pulmicort 0,5 mg/ml suspence k rozprašování byla hodnocena ve velkém počtu klinických studií a bylo prokázáno, že Pulmicort 0,5 mg/ml suspence k rozprašování je účinný u dospělých i dětí při podávání jednou denně nebo dvakrát denně při preventivní léčbě perzistujícího astmatu. Některé příklady reprezentativních studií jsou uvedeny níže.

#### *Klinická účinnost - krup*

Mnoho studií s krupem u dětí srovnávalo Pulmicort 0,5 mg/ml s placebem. Příklady reprezentativních studií hodnotících Pulmicort 0,5 mg/ml u dětí s krupem je uvedeno níže.

#### *Účinnost u dětí s mírným a středně závažným krupem*

Byla provedena randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u 87 dětí (ve věku 7 měsíců až 9 let) přijatých k hospitalizaci s klinickou diagnózou krup s cílem zhodnotit, zda Pulmicort 0,5 mg/ml zlepšuje skóre příznaků krupu nebo zkracuje dobu hospitalizace. Na úvod byla podána dávka Pulmicort 0,5 mg/ml (2 mg) nebo placebo a dále Pulmicort 0,5 mg/ml 1 mg nebo placebo každých 12 hodin. Pulmicort 0,5 mg/ml zlepšoval statisticky významně skóre krupu po 12 a 24 hodinách a po 2 hodinách u pacientů s počátečním skóre krupu vyšším než 3. Délka hospitalizace se zkrátila o 33 %.

#### *Účinnost u dětí se středně závažným až závažným krupem*

Byla provedena randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie srovnávající účinnost Pulmicort 0,5 mg/ml a placebo při léčbě krupu u 83 dětí (ve věku 6 měsíců až 8 let) přijatých k hospitalizaci s krupem. Na úvod byla podána dávka Pulmicort 0,5 mg/ml (2 mg) nebo placebo každých 12 hodin po dobu 36 hodin nebo až do propuštění z nemocnice. Celkové skóre krupu bylo hodnoceno po 0, 2, 6, 12, 24, 36 a 48 hodin po podání úvodní dávky. Po 2 hodinách bylo zaznamenáno podobné zlepšení skóre krupu jak ve skupině s Pulmicort 0,5 mg/ml tak ve skupině s placebem a rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významně rozdílný. Po 6 hodinách bylo skóre krupu statisticky významně lepší ve skupině s Pulmicort 0,5 mg/ml ve srovnání s placebem a stejně tomu bylo po 12 a 24 hodinách.

#### *Růst*

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

### **Vliv na plazmatickou koncentraci kortisolu**

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

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

### *Distribuce*

Budesonid má distribuční objem ( $V_d$ ) asi 3 l/kg. Průměrná 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 $\beta$ -hydroxybudesonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován především CYP3A4 isoformou cytochromu P450.

### *Eliminace*

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

### *Linearita*

V rozsahu léčebných dávek vykazuje budesonid lineární farmakokinetiku.

### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy. Kompatibilní přípravky viz bod 4.2.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

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

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Velikost balení: 20 ampulek po 2 ml.

### **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**

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/684/97-C

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

Datum první registrace: 20. srpna 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 22. srpna 2007

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 1. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)