

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Budair 200 mikrogramov na sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka sprožitev vsebuje 200 mikrogramov budezonida.

Pomožna snov z znanim učinkom: alkohol (etanol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Inhalacijska raztopina pod tlakom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Budair je indicirano za zdravljenje blage, zmerne in hude persistentne astme.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku, upošteva izrazitost bolezni in fazo zdravljenja.

Če bolnik prehaja na zdravilo Budair z drugih pripomočkov za inhaliranje, je treba zdravljenje individualizirati. Upoštevati je treba prej uporabljano učinkovino, odmerno shemo in način aplikacije.

Odrasli in mladostniki

Priporočeno odmerjanje pri hudi astmi, na začetku zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi ali ob zmanjšanju oz. prekinitvi peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi je 200 mikrogramov (ena sprožitev) 2- do 4-krat na dan. Med obdobji hude astme je mogoče dnevni odmerek povečati do največ 1.600 mikrogramov. Vzdrževalni odmerek je individualen. Izbrati je treba tisti najmanjši odmerek, ki zagotavlja obvladanje simptomov: praviloma zadošča 200 mikrogramov (ena sprožitev) na dan.

Otroci, stari od 6 do 12 let

Praviloma 200 mikrogramov (ena sprožitev) na dan. Če je potrebno, je odmerek mogoče povečati do 400 mikrogramov na dan. Starostna meja je odvisna od zmožnosti za pravilno uporabo zdravila. Odmerek je treba zmanjšati na najmanjšega, ki je potreben za dobro obvladanje astme.

Bolniki, ki se ne zdravijo s kortikosteroidi

Terapevtski učinek budezonida se praviloma pojavi v 10 dneh po začetku zdravljenja. Toda pri bolnikih z obilno bronhialno sekrecijo, ki ovira sluznično absorpcijo učinkovine, je priporočljivo kratkotrajno (približno dvotedensko) sočasno zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi. Začeti ga je treba s polnim odmerkom in odmerek postopoma zmanjševati, dokler ni doseženo vzdrževanje s samim zdravilom Budiair. Poslabšanja astme zaradi bakterijskih okužb je treba zdraviti z antibiotiki in hkratnim povečanjem odmerka zdravila Budiair.

Bolniki, ki se zdravijo s kortikosteroidi

Prehod s peroralnih kortikosteroidov na terapijo z zdravilom Budiair zahteva posebno pazljivost, kajti hipotalamične funkcije, ki jih dolgotrajna peroralna terapija s kortikosteroidi poslabša, se le počasi obnovijo. Zdravilo Budiair je treba v terapijo uvesti, ko je bolnik razmeroma stabiliziran. Približno 10 dni ga je treba uporabljati sočasno s peroralnimi kortikosteroidi; te pa je treba nato postopoma zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki v kombinaciji z zdravilom Budiair zagotavlja stabilen odziv. Marsikdaj je mogoče peroralno terapijo povsem opustiti, nekateri bolniki pa vseeno potrebujejo nadaljnje zdravljenje z minimalnim odmerkom peroralnih kortikosteroidov. Včasih se lahko sistemski steroidni učinek po prehodu s peroralnega zdravljenja na zdravilo Budiair zmanjša in pojavijo se rinitis, ekcem, glavobol, bolečine v mišicah in sklepih ter, redko, navzeja in bruhanje. Če pride do tega, bo zdravnik ocenil bolnikovo možnost za nadaljevanje inhalacijskega zdravljenja. Do obnove fiziološkega nastajanja naravnih kortikosteroidov lahko mine dolgo časa. V nekaterih okoliščinah (npr. pri telesnem stresu zaradi hudih okužb, poškodb ali operacij) utegne biti potrebno kombinirano zdravljenje z zdravilom Budiair in peroralnimi kortikosteroidi. Kratkotrajno sočasno zdravljenje s peroralnimi steroidi utegne biti potrebno tudi v primeru poslabšanja astme, posebno kadar poslabšanje spremljata večja viskoznost in nastajanje sluznih čepov. Nadvse pomembno je, da bolnik upošteva navodila za uporabo.

Način uporabe

Navodila za ravnanje:

Pakiranje s standardnim sprožilcem

Uspešnost zdravljenja je odvisna od pravilne uporabe inhalatorja.

Preizkus delovanja inhalatorja: Če inhalator uporabljate prvič ali če ga niste uporabljali tri dni ali več, snemite zaščitni pokrovček ustnika (tako da pri straneh rahlo pritisnete nanj) ter eno sprožitev sprostite v zrak, da se boste prepričali, ali inhalator pravilno deluje.

Pri uporabi natančno upoštevajte naslednja navodila:

1. Držite inhalator med palcem in kazalcem; ustnik naj bo obrnjen navzdol.
2. Odstranite pokrovček ustnika.
3. Enakomerno izdihnite, nato ustnik namestite med ustnici.
4. Začnite enakomerno in globoko vdihovati skozi usta ter enkrat pritisnite na vrh inhalatorja. Po inhalaciji zadržite dih, kolikor dolgo je mogoče.

Ko naredite predpisano število inhalacij, znova namestite pokrovček ustnika.

Poskrbeti morate, da je ustnik vedno čist. Da ga boste očistili, ga snemite s tlačnega vsebnika in ga splaknite v mlačni vodi. Pustite, da se dobro posuši na toplem mestu, vendar pazite, da vročina ne bo premočna.

Inhalacijo pri otroku mora nadzirati odrasla oseba. Med inhalacijo je priporočljivo zapreti otrokove nosnice.

Pakiranje s sprožilcem-nastavkom za inhaliranje Jet

Pri uporabi natančno upoštevajte naslednja navodila:

1. Jet v zaprtem položaju
2. Z Jeta snemite pokrovček ustnika in Jet držite obrnjen z vsebnikom navzgor.
3. Enakomerno izdihnite, nato ustnik namestite med ustnici.
4. S kazalcem pritisnite vsebnik navzdol in globoko vdihnite, lahko tudi še po nekaj sekundah. (Skozi Jet lahko naredite več inhalacij, ne samo ene.)
5. Po inhalaciji zadržite dih, kolikor dolgo je mogoče. Jet spet zaprite, tako da nanj namestite pokrovček za ustnik.
6. Poskrbeti morate, da je pripomoček Jet vedno čist. Da ga boste očistili, ga snemite s tlačnega vsebnika in pripomoček splaknite v mlačni vodi. Pustite, da se dobro posuši na toplem mestu, vendar pazite, da vročina ne bo premočna.

Za zmanjšanje tveganja za orofaringealno okužbo s kandido si mora bolnik po vdihavanju usta splakniti z vodo (glejte tudi poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Budiair ni namenjeno za hitro olajšanje akutnih napadov astme: v takšnih primerih mora bolnik uporabiti inhalacijski kratkodelujoč bronhodilatator.

Bolnike je treba naučiti pravilne uporabe inhalatorja.

Zdravilo Budiair je profilaktična terapija astmatične bolezni, zato ga je treba uporabljati redno v predpisanih odmerkih toliko časa, kolikor naroči zdravnik. Terapije z zdravilom Budiair ne smete nenadoma prekiniti. V primeru razjede v prebavilih je med celotnim zdravljenjem potreben strog zdravniški nadzor.

Prehod bolnikov, ki uporabljajo peroralne kortikosteroide, na inhalacijski kortikosteroid in njihovo nadaljnje vodenje zahtevata posebno skrb. Stanje bolnikov mora biti pred začetkom zdravljenja z velikim odmerkom inhalacijskega kortikosteroida (poleg običajnega vzdrževalnega odmerka sistemskega kortikosteroida) dovolj stabilno (glejte tudi poglavje 4.2, Odmerjanje in način uporabe). Po približno 10 dneh se začne opuščanje sistemskega kortikosteroida, in sicer tako, da se njegov dnevni odmerek postopoma zmanjša na najmanjšo možno raven. Peroralni kortikosteroid je včasih možno popolnoma nadomestiti z inhalacijskim. Bolniki, ki opravijo takšno menjavo, a imajo okvarjeno delovanje nadledvičnih žlez, utegnejo med obdobji stresa potrebovati dodajanje sistemskih kortikosteroidov.

Med prehodom s peroralnega zdravljenja na inhalirani budezonid se lahko pojavijo simptomi, ki jih je prej zaviralo sistemsko zdravljenje z glukokortikosteroidi: rinitis, ekcem, glavobol, bolečine v

mišicah in sklepah in, redko, navzeja in bruhanje. Za zdravljenje teh težav je treba hkrati uporabiti specifično terapijo.

Nekateri bolniki med opuščanjem sistemskih kortikosteroidov doživijo nespecifično slabo počutje, čeprav se jim dihalna funkcija ohrani ali celo izboljša. Takšne bolnike je treba spodbujati, naj nadaljujejo zdravljenje z inhaliranim budezonidom ob hkratnem opuščanju sistemskih kortikosteroidov, razen če obstajajo klinični znaki o nasprotnem, npr. znaki, ki bi lahko nakazovali adrenalno insuficienco.

Okvarjeno delovanje nadledvičnih žlez lahko ogroža tudi bolnike, ki so v preteklosti potrebovali nujno zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov ali dolgotrajno zdravljenje z največjimi priporočenimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov. Pri takšnih bolnikih se lahko pojavijo znaki in simptomi nadledvične insuficience, če so izpostavljeni hudemu stresu. Med obdobji stresa ali ob načrtovanem kirurškem posegu je treba razmisliti o dodatnem sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi.

Tako kot pri drugih inhalacijskih terapijah se lahko pojavi paradoksen bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja po uporabi zdravila. Če se to zgodi, je treba zdravljenje takoj prekiniti, bolnika oceniti in uvesti drugo terapijo, če je potrebno.

Če se kljub dobro nadzorovanemu zdravljenju pojavi akutna dispneja, je treba uporabiti hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator ter razmisliti o ponovnem medicinskem ovrednotenju stanja. Če simptomi astme kljub največjim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov niso ustrezno obvladani, utegnejo bolniki potrebovati kratkotrajno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti ob dolgotrajni uporabi velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih. Med možnimi sistemskimi učinki so: Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, supresija nadledvičnih žlez, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta in glavkom, ter redkeje vrsta psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih). Bolnike je treba zato redno kontrolirati in odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjšati do najmanjšega odmerka, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati.

Pri mladih, ki so dolgo (več mesecev ali let) dobivali odmerke, večje od priporočenih (približno 1000 mikrogramov/dan), so se zelo redko pojavile akutne adrenalne krize. Simptomi insuficience nadledvičnih žlez so uvodoma nespecifični in vključujejo anoreksijo, bolečine v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzejo in bruhanje. Med specifičnimi simptomi, ki se pojavijo pri inhalacijskih kortikosteroidih, je tudi hipoglikemija z moteno zavestjo in/ali konvulzijami. Okoliščine, ki lahko pripomorejo k adrenalni krizi, so travme, operacije, okužbe in hitro zmanjšanje odmerka. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke, je treba natančno spremljati in jim odmerek zmanjševati postopoma. Potrebno utegne biti tudi nadziranje adrenalne rezerve.

Otrokom, ki dolgo uporabljajo inhalacijske kortikosteroide, je priporočljivo redno kontrolirati telesno višino. Če se rast upočasni, je treba terapijo ponovno oceniti, da bi odmerek glukokortikoida znižali na tisti najmanjši odmerek, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati. Poleg tega pride v poštev napotitev bolnika k pediatričnemu pulmologu.

Bolniki, ki so bili prej odvisni od peroralnih kortikosteroidov, lahko imajo okvarjeno delovanje nadledvičnih žlez zaradi dolgotrajnega sistemskega zdravljenja s kortikosteroidi. Okrevanje lahko

traja še precej dolgo po prenehanju zdravljenja s peroralnim kortikosteroidom. Zato lahko od peroralnih steroidov odvisne bolnike, ki preidejo na budezonid, še precej časa ogroža okvarjeno delovanje nadledvičnih žlez. V takšnih okoliščinah je treba redno nadzirati delovanje hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalne (HHA) osi.

Med zdravljenjem z inhalacijskimi kortikosteroidi se lahko pojavi oralna kandidoza. Ta okužba lahko zahteva zdravljenje z ustreznimi antimikotiki in nekateri bolniki lahko potrebujejo prekinitve zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.2). Da bi zmanjšali tveganje za oralno kandidozo in hripavost, je treba bolnikom svetovati, naj si po vsaki uporabi inhalacijskega kortikosteroida usta dobro splaknejo z vodo oz. naj si umijejo zobe.

Poslabšanje kliničnih simptomov astme je lahko posledica akutnih bakterijskih okužb dihal; potrebno utegne biti zdravljenje z ustreznimi antibiotiki. Pri takšnih bolnikih sta lahko potrebna povečanje odmerka inhalacijskega budezonida in kratek cikel peroralnih kortikosteroidov. Za olajšanje akutnih simptomov astme je treba kot "rešilno" zdravilo uporabiti hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo in bolnikih z glivičnimi, virusnimi ali drugimi okužbami dihal.

Bolniki s čezmernim izločanjem sluzi v dihalih lahko potrebujejo kratkotrajno zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi.

Zmanjšano delovanje jeter vpliva na izločanje kortikosteroidov ter povzroči manjšo hitrost odstranjevanja in večjo sistemsko izpostavljenost. Pri teh bolnikih je treba biti pozoren na možne sistemske neželene učinke in redno spremljati delovanje HHA osi.

Pričakovati je treba, da sočasno zdravljenje s ketokonazolom, itrakonazolom, zaviralci proteaz HIV ali drugimi močnimi zaviralci CYP3A4, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, poveča tveganje za sistemske neželene učinke. Takšni kombinaciji se je treba izogibati, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov; v tem primeru je bolnike treba nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Če to ni mogoče, naj bo obdobje med uporabo zdravil čim daljše (glejte poglavje 4.5).

Motnje vida

Med sistemsko ali lokalno uporabo kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba pretehtati napotitev bolnika k oftalmologu za oceno možnih vzrokov; med temi so lahko katarakta, glavkom ali redke bolezni, na primer centralna serozna horioretinopatija, ki so bili opisani po uporabi sistemskih oz. lokalnih kortikosteroidov.

To zdravilo vsebuje 8,4 mg alkohola (etanola) na sprožitev, kar ustreza 0,12 mg/kg na odmerek pri odraslih in 0,42 mg/kg na odmerek pri otrocih. Količina na sprožitev zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje glicerol: lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi kortikosteroidi, mora prehod na izključno uporabo inhalacijskega zdravila Budair potekati postopoma. Po stabilizaciji bolnika je treba v terapijo vključiti zdravilo Budair, potem pa odmerek peroralnega kortikosteroida postopoma zmanjševati ob rednem ocenjevanju bolnikovega splošnega stanja. To je potrebno zaradi počasne reaktivacije delovanja nadledvičnih žlez, prizadetih zaradi dolgotrajne uporabe peroralnih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Presnova budezonida poteka predvsem s CYP3A4. Zaviralci tega encima, npr. ketokonazol, itrakonazol in kobicistat, lahko zaradi tega nekajkrat povečajo sistemsko izpostavljenost budezonidu (glejte poglavje 4.4). Ker podatkov, ki bi omogočali priporočila za odmerjanje, ni, se je kombinaciji treba izogibati, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov; v tem primeru je bolnike treba nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Če to ni mogoče, naj bo obdobje med uporabo zdravil čim daljše; v poštev pride tudi zmanjšanje odmerka budezonida.

Maloštevilni podatki o tem medsebojnem delovanju za visokoodmerni inhalirani budezonid kažejo, da se lahko koncentracija v plazmi izrazito (v povprečju štirikrat) zviša, če je itrakonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan uporabljen sočasno z inhaliranim budezonidom (enkratni odmerek 1000 µg).

Pri ženskah, ki so prejemale estrogene oz. kontraceptivne steroide, so opazili zvišano koncentracijo v plazmi in močnejše učinke kortikosteroidov. Nobenega učinka pa niso opazili z budezonidom med sočasnim jemanjem nizkoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Zaradi možne supresije delovanja nadledvičnih žlez lahko stimulacijski test z ACTH za diagnosticiranje insuficience hipofize da lažne rezultate (nizke vrednosti).

To zdravilo vsebuje majhno količino etanola. Obstaja teoretična možnost za medsebojno delovanje z disulfiramom ali metronidazolom, zlasti pri zelo občutljivih bolnikih, zdravljenih s tema zdraviloma.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povzročajo malformacije. Ni verjetno, da bi bilo to pomembno pri ljudeh, ki dobivajo priporočeni odmerek.

Večina rezultatov prospektivnih epidemioloških študij in postmarketinški podatki s celega sveta niso odkrili večjega tveganja za neželene učinke na plod ali novorojenčka med uporabo inhaliranega budezonida v obdobju nosečnosti. Za plod in mater je med nosečnostjo pomembno ustrezno vzdrževanje zdravljenja astme.

Enako kot pri uporabi drugih zdravil, uporabljenih med nosečnostjo, je treba tudi pri uporabi budezonida koristiti za mater pretehtati v primerjavi s tveganji za plod.

Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek budezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladanja astme.

Dojenje

Budezonid prehaja v materino mleko, vendar ob terapevtskih odmerkih budezonida ni pričakovati učinkov na dojenčka. Budezonid se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Vzdrževalno zdravljenje astmatičnih doječih žensk z inhaliranim budezonidom (200 ali 400 mikrogramov dvakrat na dan) pri dojenih otrocih povzroči zanemarljivo sistemsko izpostavljenost budezonidu. V farmakokinetični študiji je bil ocenjeni dnevni odmerek, ki ga je dobil dojenček, 0,3 % dnevnega materinega odmerka (pri obeh ravneh odmerkov); ocenjena povprečna koncentracija v plazmi pri dojenčkih je bila 1/600 koncentracije, ugotovljene v materini plazmi (ob predpostavki o popolni peroralni biološki uporabnosti pri otroku).

Koncentracija budezonida je bila v vseh vzorcih plazme dojenčkov pod mejo kvantifikacije.

Glede na podatke o inhaliranem budezonidu in glede na dejstvo, da ima budezonid po nazalni, inhalacijski, peroralni in rektalni uporabi v razponu terapevtskih odmerkov linearne farmakokinetične lastnosti, je izpostavljenost dojenega otroka v primeru uporabe terapevtskih odmerkov predvidoma majhna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Budair nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	orofaringealna kandidoza	pogosti
Bolezni imunskega sistema	takojsnje in odložene preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, kontaktnim dermatitisom, urtikarijo, angioedemom in anafilaktično reakcijo	redki
Bolezni endokrinega sistema	znaki in simptomi sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s supresijo nadledvičnih žlez in upočasnitev rasti*	redki
Psihiatrične motnje	anksioznost, depresija	občasni
	psihotična motnja, nemir, živčnost, vedenjske spremembe (pretežno pri otrocih)	redki
	motnje spanja, psihomotorična hiperaktivnost, agresija	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	tremor	občasni
	dizgevizija	zelo redki
Očesne bolezni	katarakta	občasni

	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)	občasni
	glavkom	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, hripavost, draženje žrela	pogosti
	bronhospazem	redki
Bolezni prebavil	disfagija	pogosti
	navzea, glosodinija, stomatitis, suha usta	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	atrofija kože, pruritus, eritem, podplutbe	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	občasni
	bolečine v hrbtu	zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	razdražljivost	redki
Preiskave	zmanjšanje kostne gostote	zelo redki

* nanašajo se na pediatrično populacijo

Opis izbranih neželenih dogodkov

Občasno se lahko med uporabo inhalacijskih glukokortikosteroidov pojavijo znaki ali simptomi sistemskih glukokortikosteroidnih neželenih učinkov. To je verjetno odvisno od odmerka, časa izpostavljenosti, sočasne in predhodne izpostavljenosti kortikosteroidom ter individualne občutljivosti.

Pri bolnikih z novoodkrita KOPB, ki začnejo zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, obstaja večje tveganje za pljučnico. Toda tehtna ocena 8 kumulativnih kliničnih preizkušanj, ki so zajela 4.643 bolnikov s KOPB, zdravljenih z budezonidom, in 3.643 bolnikov, randomiziranih na zdravljenje brez inhalacijskih kortikosteroidov, ni pokazala večjega tveganja za pljučnico. Rezultati prvih 7 od navedenih 8 preizkušanj so bili objavljeni kot metaanaliza.

Združili so podatke kliničnih preizkušanj, ki so zajela 13.119 prejemnikov inhaliranega budezonida in 7.278 prejemnikov placeba. Pogostnost anksioznosti je bila med prejemniki inhaliranega budezonida 0,52 %, med prejemniki placeba pa 0,63 %; pogostnost depresije je bila med prejemniki inhaliranega budezonida 0,67 %, med prejemniki placeba pa 1,15 %.

V študijah, kontroliranih s placebom, so o katarakti občasno poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Zaradi tveganja za upočasnitev rasti v pediatrični populaciji je treba rast kontrolirati, kot je opisano v poglavju 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja budezonida ni pričakovati kliničnih težav, tudi v primerih izrazito prevelikih odmerkov ne.

Simptomi prevelikega odmerjanja

Akutna toksičnost budezonida je majhna. Kronična uporaba prevelikih odmerkov ima lahko sistemske glukokortikosteroidne učinke, npr. večjo občutljivost za okužbe, hiperkorticizem in zavirto delovanje nadledvičnih žlez. Pojavi se lahko atrofija nadledvične skorje in prizadeta je lahko zmožnost prilagoditve na stres.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Akutno preveliko odmerjanje ne zahteva posebnih nujnih ukrepov. Zdravljenje z inhaliranim budezonidom je treba nadaljevati v priporočenem odmerku, da je astma obvladana. Delovanje HHA osi se popravi v nekaj dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhalacijo, glukokortikoidi.

Oznaka ATC: R03B A02.

Budezonid, učinkovina v zdravilu Budair, je sintetičen, nehalogeniran kortikosteroid, namenjen samo za lokalno inhalacijsko uporabo. Deluje močno protivnetno ter v priporočenih odmerkih nima sistemskih učinkov in ne zavira delovanja skorje nadledvičnih žlez.

Obvladanje astme se lahko po inhalaciji budezonida izboljša že v 24 urah po začetku zdravljenja, a največja korist se pokaže po nekaj tednih stalnega zdravljenja.

Mehanizem delovanja

Natančen mehanizem delovanja kortikosteroidov na vnetje pri astmi ni znan. Dokazano je, da budezonid zavira več vrst celic (npr. eozinofilce, makrofage, tkivne bazofilce, limfocite in nevtrofilce) ter mediatorjev (npr. citokine, levkotriene, eikozanoide in histamin), ki so vpleteni v alergijsko in nealergijsko vnetje dihal. Ti učinki budezonida morda pripomorejo k njegovi

učinkovitosti pri astmi in posledično zmanjšani hipersekreciji in hiperreaktivnosti ter supresiji nastanka bronhospazma. Pri bolnikih s hiperreaktivnostjo budezonid zmanjša reaktivnost dihal po stimulaciji s histaminom ali metaholinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Budezonid je mešanica dveh epimerov (22R in 22S). V študijah afinitete za glukokortikoidne receptorje je bila oblika 22R dvakrat bolj aktivna od epimera 22S. Ti obliki budezonida se ne spreminjata ena v drugo.

Absorpcija in porazdelitev

Budezonid je zmerno lipofilno zdravilo z veliko afiniteto za glukokortikoidne receptorje, ki se hitro absorbira v sluznico dihal. Približno 20 minut po inhalaciji budezonid ustvari estre z znotrajceličnimi maščobnimi kislinami v postopku reverzibilne konjugacije, ki omogoča podaljšanje lokalnega protivnetnega delovanja v pljučih.

V obtok se (delno skozi pljuča in delno iz pogoltnjenega zdravila) absorbira od 10 do 30 % zdravila. Absorbirano zdravilo se hitro in v veliki meri presnovi v jetrih, pri čemer nastanejo slabo aktivni presnovki. Vezava na beljakovine v plazmi je 88 % in distribucijski volumen je velik.

Biotransformacija

Budezonid se izloča predvsem s presnovo. S citokromom P450 3A4 se v jetrih hitro in v veliki meri presnovi v dva glavna presnovka. Glukokortikoidna aktivnost teh presnovkov je *in vitro* manj kot 1 % aktivnosti matične spojine. V preparatih človeških pljuč in seruma so ugotovili zanemarljivo presnovno inaktivacijo.

Izločanje

Budezonid se izloča v urinu in blatu v obliki konjugiranih in nekonjugiranih presnovkov. Eliminacijski razpolovni čas po inhalaciji je približno 3 ure.

Posebne populacije bolnikov

Izpostavljenost budezonidu je lahko večja pri bolnikih z boleznijo jeter. Pri otrocih je eliminacijski razpolovni čas iz plazme občutno krajši kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični učinki, ki so jih ugotovili v študijah z budezonidom na živalih, so bili povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem.

V običajnih testih genotoksičnosti niso ugotovili, da bi imel budezonid kakšne genotoksične učinke. Reprodukcijske študije na živalih so pokazale, da kortikosteroidi, kakršen je budezonid, povzročajo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). Podobni učinki med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku niso verjetni.

Specifične študije prenašanja med inhalacijsko uporabo so pokazale dobro lokalno prenašanje tega pripravka budezonida, ki ima potisni plin HFA 134a.

Potisni plin HFA 134a, uporabljen z vsakodnevnim dajanjem z razprševanjem pri različnih živalskih vrstah v obdobju do dveh let, ni pokazal nobenih toksičnih učinkov niti v koncentracijah, veliko večjih od priporočenih za človeka.

Študije učinkov potisnega plina HFA 134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka in ploda pri živalih niso odkrile klinično pomembnih neželenih učinkov. Zato ni verjetno, da bi se neželeni učinki pojavili pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1,1,1,2-tetrafluoroetan (HFA-134a)
etanol, brezvodni
glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Tlačni vsebnik. Vsebnika ne prebadajte in ne izpostavljajte vročini, tudi če je že prazen. Ne zamrzujte ga in ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarni vsebnik: enobločen aluminijški tlačni vsebnik z odmernim ventilom, opremljen bodisi s standardnim sprožilcem in pokrovčkom za ustnik bodisi s polipropilenskim sprožilcem-nastavkom za inhaliranje Jet in pokrovčkom za ustnik.

Lastnosti sprožilca-nastavka za inhaliranje Jet

Pripomoček Jet so razvili, da bi izboljšali učinkovitost odmernega inhalatorja in da bi olajšali terapevtsko sodelovanje bolnikov (zlasti starejših in otrok), ki jim postopek inhaliranja ni domač. S pripomočkom namreč sprožitve ni treba časovno uskladiti z vdihom. Pripomoček Jet zmanjšuje količino učinkovine, ki se odloži v orofarinksu, s čimer omogoča dobro lokalno prenašanje.

Posebna oblika ekspanzijske komore Jet povzroči vrtnčast tok, v katerem ostanejo sproščeni delci suspendirani tako dolgo, kot je potrebno za oddajo kinetične energije, potisni plin pa lahko delno izhlapi. Do impakcije delcev tako večinoma pride v pripomočku in ne v orofaringealni votlini. Ker je velikost kapljic pred vstopom v dihalne poti manjša, je omogočeno boljše prodiranje v spodnje dihalne poti.

Zunanja ovojnina: potiskana škatla iz tankega kartona.

Oprema: tlačni vsebnik za 200 inhalacij.

Pakiranja:

- Tlačni vsebnik s standardnim sprožilcem; zagotavlja 200 sprožitev.
- Tlačni vsebnik s sprožilcem-nastavkom za inhaliranje Jet; zagotavlja 200 sprožitev.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pakiranje vsebuje tlačni vsebnik, opremljen s standardnim sprožilcem ali sprožilcem-nastavkom za inhaliranje Jet.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/06/00316/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10.01.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 20.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.02.2021