

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Budelin Novolizer 200 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, odmerjen

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Budelin Novolizer: en odmerek (1 vdih) vsebuje 200 mikrogramov budezonida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, odmerjen

Prašek za inhaliranje je bel do skoraj bel in kristaliničen.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- bronhialna astma
- kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) z zoženjem dihalnih poti

Opozorilo

Zdravilo Budelin Novolizer ni namenjeno lažšanju akutnega bronhospazma.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

za inhaliranje

Odmerjanje zdravila Budelin Novolizer je individualno. Običajen priporočen odmerek znaša 200 do 1600 mikrogramov budezonida na dan. Odvisen je od bolnikove potrebe in njegovega kliničnega odziva na zdravilo. Po stabilizaciji bolezenskih simptomov in znakov se predpiše vzdrževalni odmerek. To je tisti najmanjši odmerek zdravila, pri katerem bolnik nima bolezenskih simptomov.

Zdravilo deluje protivnetno, zato mora biti zdravljenje nepretrgano in redno, tudi kadar bolnik nima težav. Budelin Novolizer je načelno zdravilo za dolgotrajno uporabo.

Bolnik naj zdravilo Budelin Novolizer uporablja pred jedjo in naj si po vdihovanju umije zobe ali izpere usta z vodo in izpirek izpljune, da se zmanjša tveganje za ustno kandidozo.

Odrasli in otroci, stari več kot 12 let

1 vdih enkrat do dvakrat na dan (200–400 mikrogramov budezonida).

Največji dnevni odmerek je 8 vdihov (1600 mikrogramov budezonida). Če skupni dnevni odmerek presega 4 vdihe (800 mikrogramov budezonida), ga je priporočljivo razdeliti na 3 do 4 odmerke.

Otroci, stari 6 do 12 let

1 vdih enkrat do dvakrat na dan (200–400 mikrogramov budezonida).

Največji dnevni odmerek je 4 vdihe (800 mikrogramov budezonida). Otroci lahko zdravilo uporabljajo le pod nadzorom odraslih.

Bolniki, ki ne prejemajo glukokortikoidov

Pri bolnikih, ki se niso ali so se le občasno kratkotrajno zdravili s peroralnimi glukokortikoidi, se pljučna funkcija izboljša po enem tednu pravilne in redne uporabe zdravila Budelin Novolizer.

Pri bolnikih z zvečanim bronhialnim izločanjem je lahko dostop zdravila do mesta vnetja otežen. V tem primeru je priporočeno kratkotrajno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi (začetni odmerek je ekvivalenten 40–60 mg prednizona). Zdravilo Budelin Novolizer se začne uporabljati po postopni ukinitvi sistemskega glukokortikoida.

Bolniki, ki prejemajo sistemske glukokortikoide

Pri bolnikih, ki prejemajo sistemske glukokortikoide, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Budelin Novolizer ugotoviti, ali so bolnikove težave nadzorovane.

Delovanje nadledvične žleze je lahko zavrt, zato se zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi ne sme ustaviti naenkrat. Približno en teden dobiva bolnik zdravilo Budelin Novolizer skupaj s sistemskim glukokortikoidom. Nato se začne odmerke sistemskega glukokortikoida v eno- do dvotedenskih razmakih postopno zmanjševati za ekvivalent 2,5 mg prednizona. Če se prvi mesec po prehodu z uporabe sistemskega glukokortikoida na inhalacijskega pojavi stresna situacija ali posebno stanje, npr. huda okužba, poškodba ali operacija, je lahko potreben ponoven začetek sistemskega zdravljenja z glukokortikoidi.

Po prehodu z uporabe sistemskega glukokortikoida na inhalacijskega lahko izbruhnejo bolezenski simptomi, ki so bili med sistemsko uporabo glukokortikoidov prikriti, npr. alergijski rinitis, alergijski ekcem, revmatoidne bolezni. Simptome teh bolezni je treba zdraviti z ustreznimi zdravili.

Poslabšanje simptomov med akutno okužbo dihal

Pri poslabšanju simptomov med akutno okužbo dihal je treba uporabiti ustrezen antibiotik. Odmerek zdravila Budelin Novolizer je morda treba prilagoditi ali uporabiti sistemski glukokortikoid.

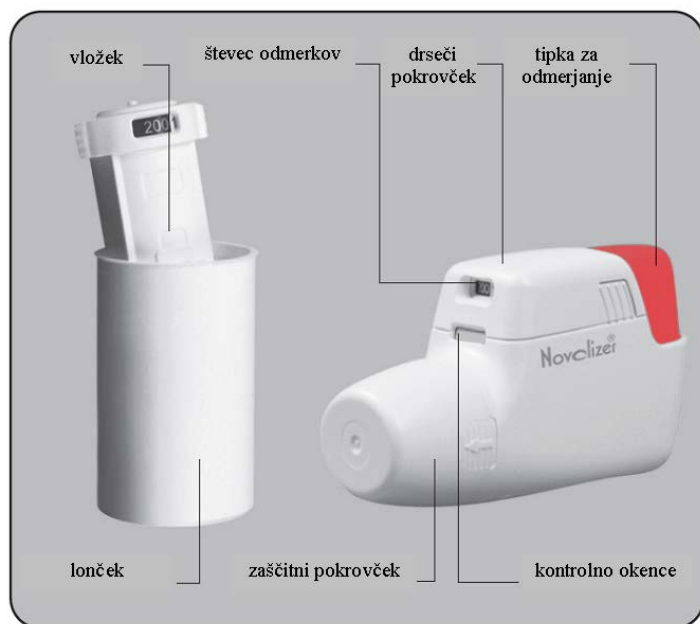
Astma

Zdravilo Budelin Novolizer lahko omogoči nadomestitev ali bistveno zmanjšanje odmerka peroralnih glukokortikosteroidov, hkrati pa ohranja nadzor nad astmo. Ko začnemo prehod s peroralnega steroidnega zdravila na zdravilo Budelin Novolizer, mora biti bolnik v razmeroma stabilni fazi. Bolnik nato približno 10 dni prejema visok odmerek zdravila Budelin Novolizer v kombinaciji s predhodno uporabljenim odmerkom peroralnega steroidnega zdravila.

Po tem je treba odmerek peroralnega steroida postopoma zmanjševati (za na primer 2,5 miligrama prednizolona ali enakovrednega zdravila vsak mesec) do najnižjega možnega odmerka. V veliko primerih je mogoče peroralni steroid popolnoma nadomestiti z zdravilom Budelin Novolizer. Za nadaljnje informacije o opuščanju kortikosteroidov glejte poglavje 4.4.

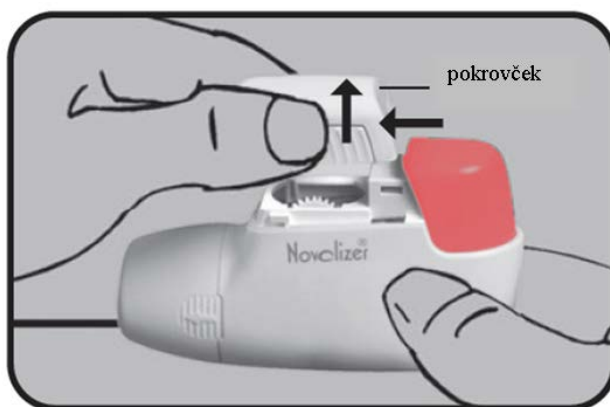
Navodila za pravilno uporabo zdravila Budelin Novolizer

Vdihovalnik NOVOLIZER je brez potisnega plina. Uporaben je dalj časa, zamenjati je treba le vložke s praškom. Zaradi tega je okolju še posebej prijazen.

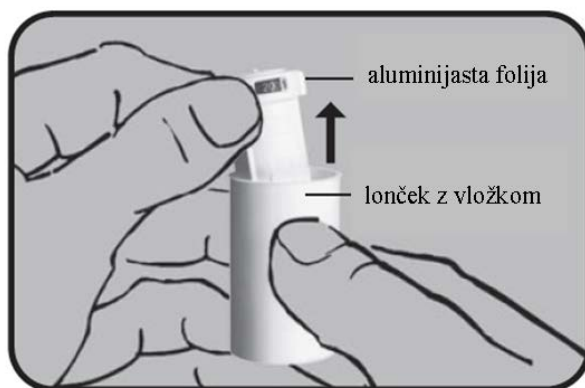


Priprava

Zdravljenje z vdihovalnikom NOVOLIZER je zaradi preproste uporabe in čiščenja ter hitre zamenjave vložkov preprosto, varno in učinkovito.

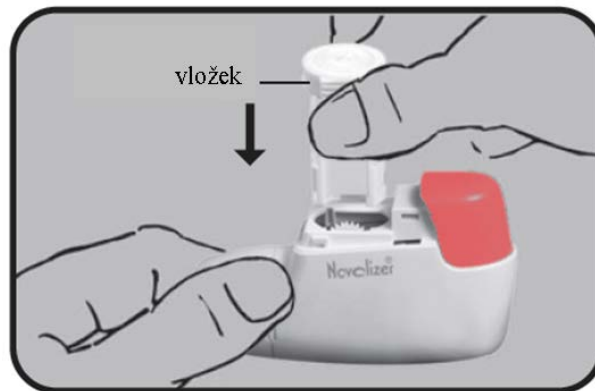


Bolnik naj prime vdihovalnik NOVOLIZER v roko in odstrani pokrovček vdihovalnika tako, da narahlo stisne reliefni površini na obeh straneh pokrovčka in ga potegne naprej (←) in navzgor (↑).



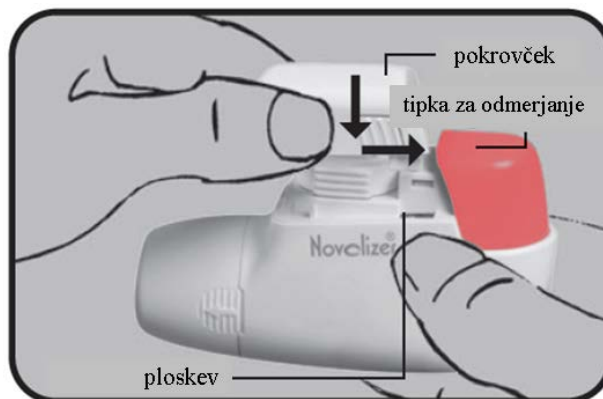
Bolnik naj odstrani zaščitno aluminijasto folijo z lončka in iz njega vzame nov vložek s praškom. To stori tik pred uporabo vdihovalnika. Barvna oznaka na vložku se mora ujemati z barvo na tipki za odmerjanje.

Prva polnitev:

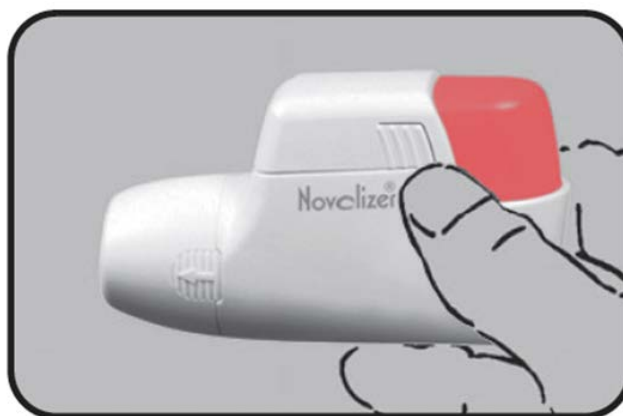


Vložek s praškom naj bolnik vstavi v vdihovalnik NOVOLIZER tako, da gleda števec odmerkov proti ustniku (↓). Med vstavljanjem vložka ne pritiska na tipko za odmerjanje.

Ponovna polnitev:



1. Bolnik narahlo pritisne skupaj rebrasto površino na obeh straneh pokrovčka, premakne pokrovček naprej in ga dvigne.
2. Odstrani zaščitno aluminijasto folijo škatle vložka in vzame ven nov vložek.
3. Vstavi vložek v vdihovalnik NOVOLIZER s števcem odmerkov v smeri ustnika.
4. Od zgoraj namesti drseči pokrovček v stranska vodila in ga plosko potisne navzdol (↓) proti tipki, da se zaskoči v pravilen položaj (→). Vdihovalnik NOVOLIZER je zdaj napolnjen in pripravljen za uporabo. Vložek lahko pusti v vdihovalniku NOVOLIZER dokler se ne porabi oz. največ 6 mesecev po vstavitvi.



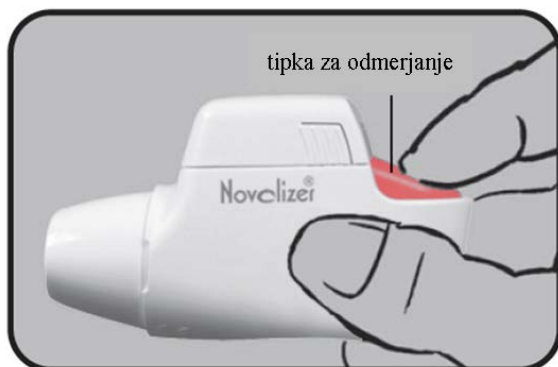
Opomba: Vložki zdravila Budelin Novolizer 200 mikrogramov se lahko uporabijo samo z vdihovalnikom NOVOLIZER.

Uporaba

1. Pri uporabi naj bolnik drži vdihovalnik NOVOLIZER ves čas v vodoravnem položaju. Najprej odstrani zaščitni pokrovček.



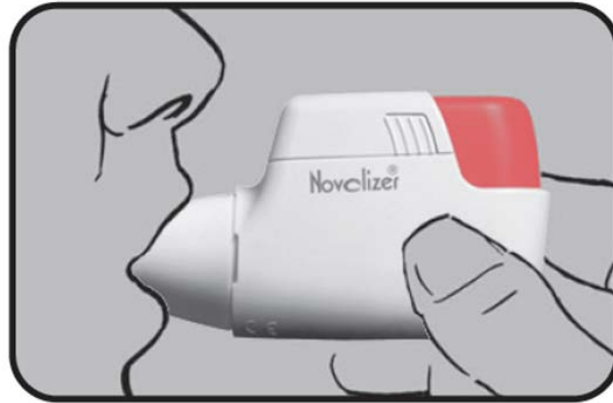
2. Do konca pritisne rdečo tipko. Zaslišal se bo glasen dvojni klik in barva v kontrolnem okencu (spodnji) se bo spremenila iz rdeče v zeleno. Nato spusti rdečo tipko. Zelena barva v okencu kaže, da je vdihovalnik NOVOLIZER pripravljen za uporabo.



3. Izdihne (vendar ne v vdihovalnik NOVOLIZER).

4. Ustnik vdihovalnika tesno objame z ustnicami in z močnim vdihom vdihne prašek. Ob pravilnem vdihu bo zaslišal glasen klik, ki kaže pravilno vdihovanje. Dih za nekaj sekund zadrži in nato nadaljuje z normalnim dihanjem.

Opomba: Če bolnik potrebuje več kot 1 vdih naenkrat, je treba korake 2-4 ponoviti.



5. Ustnik pokrije z zaščitnim pokrovčkom – postopek odmerjanja je zdaj zaključen.
6. Številka v zgornjem okencu kaže število preostalih odmerkov.

Opomba: Rdečo tipko lahko pritisne samo tik pred dejansko uporabo vdihovalnika.

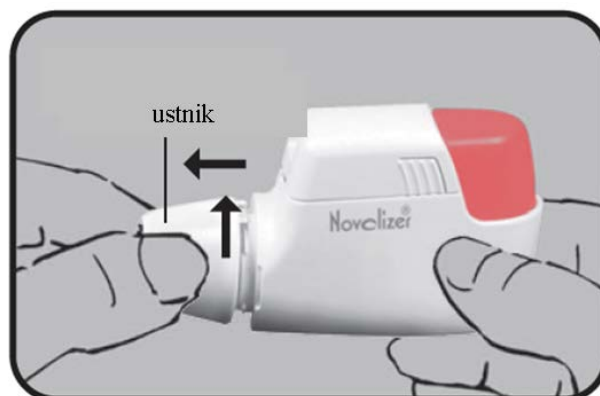
Nenamerna uporaba dvojnega odmerka z vdihovalnikom NOVOLIZER ni možna. Zvok klika in sprememba barve v kontrolnem okencu nakazujeta, da je bilo vdihovanje izvedeno pravilno. Če se barva v kontrolnem okencu ne spremeni, je treba vdih ponoviti. Če pravilno vdihovanje tudi po več poskusih ne uspe, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom.

Čiščenje

Vdihovalnik NOVOLIZER je treba redno čistiti ali vsaj ob vsaki menjavi vložka s praškom.

Odstranitev zaščitnega pokrovčka in ustnika

Najprej odstrani zaščitni pokrovček. Nato prime ustnik in ga rahlo zavrti v nasprotni smeri urinega kazalca (↑), da se sprost. Nato ga odstrani (←).



Čiščenje

Bolnik naj vdihovalnik NOVOLIZER postavi na glavo. Odstrani vodilo za odmerjanje praška tako, da ga potegne naprej (←) in navzgor (↑). Ostanke praška narahlo strese iz vdihovalnika.



Ustnik, vodilo za odmerjanje praška in vdihovalnik zbríše z mehko in suho krpo.
Bolnik naj NE uporablja vode ali čistilnih sredstev.

Sestavljanje – Vstavljanje vodila za odmerjanje

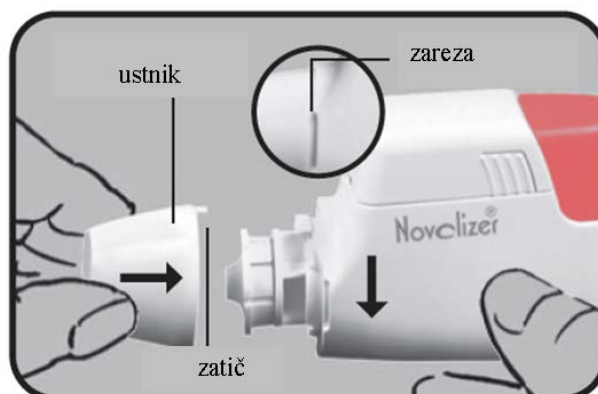
Po končanem čiščenju naj bolnik vrne vodilo nazaj na njegovo mesto tako, da ga potisne navzdol pod naklonom (↘) in ga pritisne v položaj (↓).

Vdihovalnik NOVOLIZER spet postavi pokonci.



Sestavljanje – Namestitev ustnika in zaščitnega pokrovčka

Bolnik naj vstavi zatič ustnika v zarezo na levi in ga zasuka v desno, da se zaskoči v pravilen položaj.
Ustnik naj zaščiti s pokrovčkom.



Opombe: Za zagotovitev pravilne uporabe vdihovalnika, morajo bolniki prejeti podrobna navodila, kako uporabljati pripomoček. Otroci lahko uporabljajo zdravilo samo pod nadzorom odrasle osebe.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Budezonid ni indiciran za zdravljenje akutne dispneje ali astmatičnega statusa (statusa astmaticusa). Ti stanji je potrebno zdraviti s standardno terapijo za ti stanji.

Za zdravljenje hudega poslabšanja astme in simptomov astme bo morda potrebno povečati odmere budezonida. Za olajšanje simptomov akutne astme je potrebno bolniku, kot rešilno zdravilo, svetovati uporabo hitro delujočega inhalacijskega bronhodilatatorja.

Bolniki z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo potrebujejo natančno opazovanje in posebno oskrbo. Pri pljučni tuberkulozi se lahko zdravilo Budelin Novolizer predpiše le sočasno z učinkovitim tuberkulostatičnim zdravljenjem.

Pri glivičnih in drugih okužbah dihal se lahko zdravilo Budelin Novolizer uporablja samo sočasno z ustreznim specifičnim zdravljenjem za te okužbe.

Bolniki, ki inhalacijo večkrat zaporedoma izvedejo nepravilno, se morajo posvetovati z zdravnikom. Če se po vdihu zdravila Budelin Novolizer pojavi paradokсни bronhospazem, je treba pred vsako uporabo zdravila inhalirati simpatikomimetik β_2 .

Pri bolnikih s hudo motenim delovanjem jeter lahko zdravljenje z budezonidom, podobno kot zdravljenje z drugimi glukokortikosteroidi, povzroči upočasnitev eliminacije in poveča sistemsko uporabnost zdravila. Potrebno je biti pozoren na možne sistemske učinke. Posledično je pri teh bolnikih potrebno redno spremljanje delovanja hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalne (HHA) osi.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki inhaliranih kortikosteroidov, še posebej z odmerki višjimi od priporočenih, lahko pride do pojava klinično pomembne adrenalne supresije. Med obdobji stresa ali elektivnim operacijskim posegom je potrebno razmisliti o dodatni zaščiti v obliki sistemskih kortikosteroidov.

Sistemski učinki se lahko pojavijo pri katerih koli inhaliranih kortikosteroidih, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki. Pojav teh učinkov je pri zdravljenju z inhalacijami veliko manj verjeten, kot je pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto, glavkom ter redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, ki vključujejo psihomotorično hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresijo ali agresivnost (predvsem pri otrocih). Odmerek inhaliranega kortikosteroida je zato pomembno titrirati do najnižjega odmerka, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati.

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Treba se je izogibati sočasni uporabi ketokonazola, zaviralcev proteaz HIV ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4. Če to ni mogoče, mora biti časovno obdobje med obema zdravljenjema čim daljše (glejte tudi poglavje 4.5).

Med zdravljenjem z inhalacijskimi kortikosteroidi se lahko pojavi oralna kandidoza. Ta okužba lahko zahteva ustrezno protiglivično zdravljenje in pri nekaterih bolnikih bo morda potrebna prekinitev zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.2).

Kot pri drugih inhalacijskih zdravljenjih, se lahko takoj po odmerjanju pojavi paradokсни bronhospazem z izrazitim sopenjem. V tem primeru je treba prekiniti inhalacijsko zdravljenje z budezonidom, pregledati bolnika in vpeljati drugo ustrezno zdravljenje.

Otrokom, ki so deležni dolgotrajnega zdravljenja z inhaliranimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno kontrolirati telesno višino. Če se rast upočasni, je potrebno zdravljenje ponovno oceniti z namenom zmanjšanja odmerka inhaliranega kortikosteroida. Skrbno je treba pretehtati koristi zdravljenja s kortikosteroidi in možna tveganja za upočasnitev rasti. Poleg tega je potrebno razmisliti o napotitvi bolnika k pediatričnemu pulmologu.

Previdnostni ukrepi pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s kortikosteroidi:

Pri redni uporabi budezonida v skladu z navodili se pri bolnikih, ki se s kortikosteroidi predhodno niso zdravili ali pa so se zdravili občasno in kratek čas, izboljšanje dihanja pojavi po približno 1-2 tednih. Vendar pa lahko prekomerno izločanje sluzi in vnetja ovirajo bronhialne poti do te mere, da onemogočijo popolno lokalno delovanje budezonida. V takem primeru je potrebno zdravljenje z inhaliranim budezonidom dopolniti s kratko terapijo sistemskih kortikosteroidov (začnemo s 40 – 60 mg ekvivalenta prednizolona dnevno). Po postopnem zmanjševanju odmerkov sistemskih kortikosteroidov, pa se zdravljenje z inhaliranim budezonidom nadaljuje.

Previdnostni ukrepi pri prehodu bolnikov, sistemsko zdravljenih s kortikosteroidi na inhalacijsko zdravljenje:

Prehod bolnikov, ki so deležni sistemskega zdravljenja s kortikosteroidi na terapijo z zdravilom Budelin Novolizer je potrebno opraviti takrat, ko so njihovi simptomi ustrezno nadzorovani. Pri bolnikih, katerih je delovanje adrenokortikalne funkcije običajno okvarjeno, sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi ne sme biti grobo prekinjeno. Bolnika je potrebno ob prehodu 7 do 10 dni poleg zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi, sočasno zdraviti z tudi visokim odmerkom zdravila Budelin Novolizer. Dnevni odmerek sistemskega kortikosteroida lahko nato postopno zmanjšujemo (npr. 1 miligram prednizolona ali ekvivalenta na teden ali 2,5 miligrama prednizolona ali ekvivalenta na mesec), v skladu z bolnikovim odzivom in prvotnim odmerkom sistemskega steroida. Uporabo peroralnega steroida je potrebno znižati na najnižjo možno raven. Lahko se zgodi, da je mogoče peroralni steroid popolnoma nadomestiti z inhaliranim budezonidom.

V prvih nekaj mesecih zamenjave sistemskega zdravljenja s kortikosteroidi z inhalacijskim zdravljenjem, se lahko zgodi, da bo potrebno med obdobji stresa ali v nujnih primerih (npr. hude infekcije, poškodba, operativni poseg) ponovno uvesti sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi. To velja tudi za bolnike, ki so bili dolgotrajno zdravljeni z velikimi odmerki inhaliranih kortikosteroidov. Lahko imajo tudi okvarjeno delovanje adrenokortikalne funkcije in utegnejo med obdobji stresa potrebovati zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Pri okvarjenem delovanju nadledvičnih žlez je okrevanje lahko dolgotrajno. Redno je potrebno nadzirati delovanje hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalne osi.

Bolnik lahko med opuščanjem sistemskih kortikosteroidov doživlja nespecifično slabo splošno počutje, čeprav se dihalna funkcija ohrani ali celo izboljša. Bolnika je potrebno spodbujati, naj nadaljuje zdravljenje z inhaliranim budezonidom in opušča peroralne steroide, razen če obstajajo klinični znaki, ki bi lahko kazali na pojav adrenalne insuficience.

Pri bolniku se lahko po prehodu na inhalacijsko zdravljenje pojavijo simptomi, ki jih je prej zaviralo sistemsko zdravljenje z glukokortikosteroidi, npr. alergijski rinitis, alergijski ekcem, ter bolečine v mišicah in sklepkih. Za zdravljenje teh simptomov je potrebno sočasno zdravljenje z ustreznimi zdravili.

Zdravljenja z zdravilom Budelin Novolizer se ne sme ustaviti naenkrat, temveč postopno.

Poslabšanje kliničnih simptomov zaradi akutne okužbe respiratornega trakta:

V primeru poslabšanja kliničnih simptomov zaradi akutne okužbe respiratornega trakta je potrebno razmisliti o zdravljenju z ustreznimi antibiotiki. Odmerek budezonida se lahko ustrezno prilagodi in v nekaterih primerih bo morda potrebno sistemsko zdravljenje z glukokortikosteroidi.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

Če po 14 dneh zdravljenja ni opaziti ublažitve simptomov ali ustreznega obvladovanja astme, je potreben zdravniški nasvet glede prilagoditve odmerka ali pravnega postopka inhalacije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova budezonida poteka predvsem s CYP3A4. Zaviralci tega encima, npr. ketokonazol, itraconazol, zaviralci proteaz HIV, zdravila, ki vsebujejo kobicistat lahko zaradi tega za večkrat povečajo sistemsko izpostavljenost budezonidu (glejte poglavje 4.4). Tovrstnemu kombiniranemu zdravljenju se je treba izogibati, saj ni podatkov, ki bi lahko podprli priporočeno odmerjanje, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Če se temu ni mogoče izogniti, mora biti čas med obema zdravljenjema čim daljši; prav tako je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka budezonida.

Podatkov o medsebojnem delovanju velikih odmerkov inhaliranega budezonida je malo, vendar slednji nakazujejo, da se lahko pri sočasnem dajanju inhaliranega budezonida (enkratni odmerek 1.000 mikrogramov) in itraconazola (200 mg), enkrat dnevno, izrazito (v povprečju za 4-krat) povečajo plazemske koncentracije.

Povečanje plazemskih koncentracij in okrepljeni učinki kortikosteroidov so bili opaženi pri ženskah, ki so se zdravile še z estrogeni in kontracepcijskimi steroidi, a učinkov po sočasni uporabi budezonida in majhnih odmerkov kombiniranih peroralnih kontracepcijskih zdravil, niso opazili.

Ker zdravilo lahko zavre delovanje nadledvične žleze, so pri diagnostiki okvare hipofize, rezultati ACTH stimulacijske preiskave, lahko napačni (majhne vrednosti).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Večina rezultatov, pridobljenih iz prospektivnih epidemioloških študij in izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na svetovni trg, ni pokazala povečanega tveganja za neželene učinke na plod in novorojenca zaradi uporabe inhalacijskega budezonida med nosečnostjo. Tako za plod kot za mater je pomembno, da se med nosečnostjo nadaljuje z ustreznim zdravljenjem astme. Tako kot velja za druga

zdravila, je tudi pri uporabi budezonida med nosečnostjo treba pretehtati pričakovane koristi zdravljenja za mater in možna tveganja za plod.

Zaradi majhnega sistemskega delovanja je budezonid med nosečnostjo primernejši od sistemskih glukokortikoidov.

Dojenje

Budezonid se izloča v materino mleko. Vendar ob terapevtskih odmerkih budezonida ni pričakovati učinkov na doječega otroka. Zdravilo Budelin Novolizer se lahko uporablja v obdobju dojenja.

Pri vzdrževalnem zdravljenju astme doječih mater z uporabo inhalacijskega budezonida (200 ali 400 mikrogramov, dvakrat dnevno) je sistemska izpostavljenost dojenih dojenčkov budezonidu zanemarljiva.

V farmakokinetični študiji je bil dnevni odmerek za dojenčka ocenjen kot 0,3 % dnevnega odmerka za mater, in sicer pri obeh velikostih odmerka; povprečna plazemska koncentracija je bila pri dojenčkih ocenjena kot 1/600 plazemske koncentracije zabeležene pri materah, ob predpostavki popolne biološke uporabnosti dojenčka po peroralnem dajanju. Koncentracije budezonida so bile v vseh vzorcih plazme dojenčkov manjše od meje določljivosti.

Na podlagi podatkov o inhalacijskem budezonidu in ob upoštevanju dejstva, da ima budezonid znotraj terapevtskega intervala odmerjanja linearne farmakokinetične lastnosti tako po nazalnem, inhalacijskem, peroralnem in rektalnem dajanju, je po uporabi terapevtskih odmerkov budezonida pričakovati majhno izpostavljenost dojenega otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Budezonid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na sledeč način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Tabela z neželenimi učinki, ki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost

Organski sistem	pogostnost	neželeni učinek
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	pogosti	orofaringealna kandidoza pljučnica (pri bolnikih s KOPB)
BOLEZNI IMUNSKEGA SISTEMA	redki	takojšnje in pozne preobčutljivostne reakcije, vključno z: angioedemom anafilaktično reakcijo
BOLEZNI ENDOKRINEGA SISTEMA	redki	znaki in simptomi sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno z: zavrtjem nadledvične žleze in upočasnitvijo rasti*
PSIHIATRIČNE MOTNJE	občasni	depresija anksioznost
	redki	nemir razdražljivost vedenjske spremembe (predvsem pri otrocih)
	neznana	motnje spanja psihomotorična hiperaktivnost agresija
BOLEZNI ŽIVČEVJA	občasni	tremor
OČESNE BOLEZNI	občasni	katarakta zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
	neznana	glavkom
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	pogosti	hripavost kašelj draženje žrela
	redki	bronhospazem disfonija hripavost**
BOLEZNI PREBAVIL	pogosti	draženje ustne sluznice
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	redki	koprivnica izpuščaj dermatitis pruritus eritem modrice
BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	občasni zelo redki	mišični krči zmanjšanje kostne gostote

*glejte spodaj Pediatrična populacija

**redko pri otrocih

Občasno se lahko pojavijo znaki ali simptomi neželenih učinkov sistemskih glukokortikoidov, ki so verjetno odvisni od odmerka, časa izpostavljenosti, sočasne in pretekle izpostavljenosti kortikosteroidom in občutljivosti posameznika.

Opis izbranih neželenih učinkov

Združili so podatke kliničnih preskušanj na 13.119 bolnikih, ki so prejeli inhalacijski budesonid, in 7278 bolnikih, ki so prejeli placebo. Pogostnost anksioznosti je bila 0,52 % pri inhalacijskem

budezonidu in 0,63 % pri placebo; pogostnost depresije pa 0,67 % pri inhalacijskem budezonidu in 1,15 % pri placebo.

V študijah, nadzorovanih s placebo, so v skupini, ki je prejela placebo, občasno poročali tudi o katarakti.

Pogosto se lahko pojavijo blaga vnetja sluznice, ki jih spremljajo težave s požiranjem, hripavost in kašelj.

Povečana je lahko dovzetnost za okužbe. V študiji TORCH (TORCH-Study), objavljeni leta 2007, narejeni pri bolnikih s KOPB, so opazili povezavo med zdravljenjem z visokimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov in povečanim tveganjem za pljučnico. Prizadeta je lahko zmožnost prilagoditve na stres.

Pediatrična populacija

Zaradi tveganja za upočasnitev rasti pri pediatrični populaciji, je treba spremljati rast 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

Pri akutnem prevelikem odmerjanju z zdravilom Budelin Novolizer (tudi v močno čezmernih odmerkih), ni pričakovati klinično pomembnih težav.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Oznaka ATC: R03BA02

Mehanizem delovanja in farmakodinamika

Budezonid je sintetični glukokortikoid, ki ima močno glukokortikoidno in šibko mineralokortikoidno delovanje. Po peroralni inhalaciji deluje protivnetno na bronhialno sluznico. Natančen mehanizem budezonidovega delovanja pri bronhialni astmi ni znan, zavira pa delovanje številnih vnetnih celic (mastocitov, eozinofilcev, nevtrofilcev, makrofagov in limfocitov) in sproščanje številnih vnetnih mediatorjev (histamina, eikozanoidov, levkotrienov in citokinov). Klinično se zato zmanjšajo bolezenski simptomi, npr. težko dihanje. Zmanjša se tudi prevelika odzivnost bronhijev.

Budezonid ima zelo ugodno razmerje med lokalnim protivnetnim in sistemskim delovanjem.

Klinična učinkovitost in varnost

Pediatrična populacija

Pregled s špranjso svetilko so opravili pri 157 otrocih (starih 5-16 let), ki so bili 3-6 let zdravljeni s povprečnim dnevnim odmerkom 504 µg. Ugotovitve so primerjali s 111 otroci enake starosti, ki so imeli astmo. Inhalirani budezonid ni bil povezan s povečano pojavnostjo posteriorne subkapsularne katarakte.

Vpliv na koncentracijo kortizola v plazmi:

Študije z zdravilom Budelin Novolizer na zdravih prostovoljcih so pokazale z odmerkom povezan vpliv na kortizol v plazmi in urinu. Pri priporočenih odmerkih ima zdravilo Budelin Novolizer znatno manjši vpliv na delovanje nadledvičnih žlez kot prednizon 10 mg, kot je razvidno iz testa ACTH.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aktivna učinkovina v zdravilu Budelin Novolizer je budezonid.

Absorpcija

Po peroralni inhalaciji zdravila Budelin Novolizer so najvišje koncentracije budezonida v plazmi (4,0 nmol/l po odmerku 800 µg) dosežene v 30 minutah. Največja plazemska koncentracija in površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa se povečujeta linearno z odmerkom, vendar sta nekoliko (20-30 %) višji po večkratnih odmerkih (3-tedensko zdravljenje) kot po enkratnem odmerku. Raven odlaganja v pljučih pri zdravih osebah je bila ocenjena na 34 % ±10 % odmerjenega odmerka (aritmetična sredina ± SD), medtem ko je 22 % odmerka ostalo v ustniku, ostanek (približno 45 % odmerjenega odmerka) pa je bil pogoltnjen

Porazdelitev

Volumen porazdelitve budezonida znaša približno 3 l/kg. Povprečna vezava na plazemske beljakovine je 85-90 %.

Biotransformacija

Budezonid je podvržen obsežni stopnji (≈90 %) biotransformacije pri prvem prehodu skozi jetra, kjer se presnovi v presnovke z nizko glukokortikosteroidno aktivnostjo. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih presnovkov, 6β-hidroksibudezonida in 6α-hidroksiprednizolona, znaša manj kot 1 % glukokortikosteroidne aktivnosti budezonida. Presnova budezonida poteka predvsem preko CYP3A, podskupine citokroma p450.

Izločanje

Presnovki budezonida se izločajo nespremenjeni ali v konjugirani obliki pretežno preko ledvic. V urinu niso zasledili budezonida v nespremenjeni obliki. Budezonid ima pri zdravih odraslih visok sistemski očistek (približno 1,2 l/min), končna razpolovna doba budezonida po intravenskem odmerjanju pa je v povprečju 2-3 ure.

Linearnost

Pri klinično pomembnih odmerkih je kinetika budezonida sorazmerna z odmerkom

Pediatrična populacija

Pri 4-6 let starih otrocih z astmo je sistemski očistek budezonida približno 0,5 l/min. Na kilogram telesne mase imajo otroci očistek, ki je približno 50 % večji kot pri odraslih. Končna razpolovna doba budezonida po inhalaciji je pri otrocih z astmo približno 2,3 ure. To je približno enako kot pri zdravih odraslih. Pri otrocih z astmo, zdravljenih z zdravilom Budelin Novolizer (enkratni odmerek 800 µg), so plazemske koncentracije dosegle C_{max} (4,85 nmol/l) 13,8 minut po inhalaciji, nato pa so se naglo znižale; AUC je bila 10,3 nmol•h/l. Vrednost za AUC je na splošno primerljiva s tisto pri odraslih pri enakem odmerku, medtem ko je vrednost C_{max} pri otrocih običajno višja. Raven odlaganja v pljučih

(31 % nominalnega odmerka) je podobna ravni, izmerjeni pri zdravih odraslih (34 % nominalnega odmerka).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutno toksičnost so preučevali pri miših in podganah, ki so zdravilo dobivale na različne načine. Rezultati so predstavljeni v preglednici.

vrsta	način uporabe	LD ₅₀ (mg/kg)
miš	peroralno	> 800
podgana	subkutano	> 15
podgana	peroralno	400

Toksičnost pri večkratni uporabi

Budezonid v obliki inhalacij so več kot 12 mesecev uporabljali pri psih in podganah. Tudi po uporabi odmerkov, ki so bili 10- do 40-krat večji od priporočenih v klinični praksi, ni bilo opaziti znakov lokalne toksičnosti v dihalih.

Mutagenost in kancerogenost

V šestih različnih testnih modelih, v katerih so preverjali mutageno delovanje budezonida, ni bilo opaziti mutagenih lastnosti.

V eni od raziskav o kancerogenosti se je zvečala incidenca nastanka glioma v možganih podganjih samcev, vendar v ponovljeni raziskavi tega niso mogli potrditi. Prav tako ni bilo razlik med skupinami, v katerih so živali dobivale budezonid, prednizolon in triamcinolon, ter kontrolno skupino. Spremembe v jetrih (predvsem hepatocelularna neoplazija), ki so se pojavile tako v prvi raziskavi o kancerogenosti kot tudi v ponovljeni, so bile enako pogoste kot pri referenčnih glukokortikoidih. To je najverjetneje povezano z vplivom na receptorje in tako predstavlja učinek na vrsto. Omenjenih sprememb pri ljudeh do sedaj niso opazili.

Teratogenost

V raziskavah pri brejih laboratorijskih živalih so ugotovili, da delujejo glukokortikoidi teratogeno (npr. skeletne nepravilnosti). Klinični pomen teh odkritij še ni pojasnjen. Budezonid je prav tako kot drugi glukokortikoidi povezan z nepravilnostmi pri razvoju plodu, vendar so jih opazili v manjši meri kot pri drugih glukokortikoidih za lokalno uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zaprtega vložka s praškom je 3 leta.

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Vložek s praškom je po odprtju uporaben 6 mesecev, nato ga je treba zamenjati z novim.

Vdihovalnik NOVOLIZER je treba po letu dni uporabe zamenjati z novim.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 1 vdihovalnikom NOVOLIZER (sestavljeno iz plastičnega ohišja z napisom Novolizer[®], plastičnega pokrovčka ustnika in vdihovalnika ter obarvane plastične tipke) in 1 vložkom (plastično ohišje iz polistirena, s pokrovom iz polipropilena in števcem odmerkov iz poliestrske folije) s povprečno 1,09 g praška. Vložek je vložen v polipropilenski lonček pokrit z aluminijasto folijo. (vložek vsebuje 100 odmerkov po 200 mikrogramov budezonida)

Škatla z 1 vdihovalnikom NOVOLIZER (sestavljeno iz plastičnega ohišja z napisom Novolizer[®], plastičnega pokrovčka ustnika in vdihovalnika ter obarvane plastične tipke) in 1 vložkom (plastično ohišje iz polistirena, s pokrovom iz polipropilena in števcem odmerkov iz poliestrske folije) s povprečno 2,18 g praška. Vložek je vložen v polipropilenski lonček pokrit z aluminijasto folijo. (vložek vsebuje 200 odmerkov po 200 mikrogramov budezonida)

Škatla z 1 vložkom (plastično ohišje iz polistirena, s pokrovom iz polipropilena in števcem odmerkov iz poliestrske folije) s povprečno 1,09 g praška. Vložek je vložen v polipropilenski lonček pokrit z aluminijasto folijo. (vložek vsebuje 100 odmerkov po 200 mikrogramov budezonida)

Škatla z 1 vložkom (plastično ohišje iz polistirena, s pokrovom iz polipropilena in števcem odmerkov iz poliestrske folije) s povprečno 2,18 g praška. Vložek je vložen v polipropilenski lonček pokrit z aluminijasto folijo. (vložek vsebuje 200 odmerkov po 200 mikrogramov budezonida)

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Nemčija

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

H/03/00313/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.05.2003
Datum zadnjega podaljšanja: 20.8.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.8.2017