

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje  
Pulmicort Turbuhaler 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje  
Pulmicort Turbuhaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje: En vdih vsebuje 100 mikrogramov budezonida.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje: En vdih vsebuje 200 mikrogramov budezonida.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje: En vdih vsebuje 400 mikrogramov budezonida.

Zdravilo ne vsebuje pomožnih snovi.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje.  
Bel do sivo bel prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Bronhialna astma.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje zdravila Pulmicort Turbuhaler je individualno.

Na podlagi predhodnega zdravljenja astme sta v naslednji tabeli navedena priporočeni začetni odmerek in največji priporočeni odmerek zdravila Pulmicort Turbuhaler.

**Tabela 1 Priporočeni začetni odmerek in največji priporočeni odmerek**

	<b>Predhodno zdravljenje</b>	<b>Priporočeni začetni odmerek</b>	<b>Največji priporočeni odmerek</b>
<b>Odrasli in starejši</b>	Nesteroidno zdravljenje	od 200 do 400 mikrogramov enkrat na dan  ali  od 100 do 400 mikrogramov dvakrat na dan	800 mikrogramov dvakrat na dan

**Tabela 1**      **Priporočeni začetni odmerek in največji priporočeni odmerek**

	<b>Predhodno zdravljenje</b>	<b>Priporočeni začetni odmerek</b>	<b>Največji priporočeni odmerek</b>
	Inhalacijski glukokortikoidi	od 200 do 400 mikrogramov enkrat na dan  ali  od 100 do 400 mikrogramov dvakrat na dan	800 mikrogramov dvakrat na dan
	Peroralni glukokortikoidi	od 400 do 800 mikrogramov dvakrat na dan	800 mikrogramov dvakrat na dan
<b>Otroci od 6. leta dalje</b>	Nesteroidno zdravljenje	od 200 do 400 mikrogramov enkrat na dan  ali  od 100 do 200 mikrogramov dvakrat na dan	400 mikrogramov dvakrat na dan
	Inhalacijski glukokortikoidi	od 200 do 400 mikrogramov enkrat na dan  ali  od 100 do 200 mikrogramov dvakrat na dan	400 mikrogramov dvakrat na dan
	Peroralni glukokortikoidi	od 200 do 400 mikrogramov dvakrat na dan	400 mikrogramov dvakrat na dan

Bolnikom pri težjih oblikah astme ali poslabšanih boleznih lahko koristi, če razdelijo dnevni odmerek v 3-4 aplikacije na dan.

#### **Vzdrževalni odmerek**

Ko je astma nadzorovana, je vzdrževalni odmerek pri vseh bolnikih zaželeno titrirati do najmanjšega učinkovitega odmerka.

Razpon vzdrževalnega odmerka:

Odrasli in starejši:      100 – 1600 mikrogramov na dan.

Otroci:                      100 – 800 mikrogramov na dan.

#### **Odmerjanje enkrat na dan**

Dnevni odmerek se po navadi razdeli na 1 do 2 aplikaciji. Odmerjanje enkrat na dan pride v poštev pri odraslih in pri otrocih od šestega leta starosti dalje, ki potrebujejo vzdrževalni odmerek od 100 do 400 mikrogramov budezonida na dan. Uporabo enkrat na dan lahko začnete tako pri bolnikih, ki ne dobivajo

glukokortikoidov, kot pri bolnikih, ki so dobro urejeni z inhalacijskimi glukokortikoidi. Odmerek lahko bolnik uporabi zjutraj ali zvečer. Če se astma poslabša, je treba povečati pogostnost uporabe in dnevni odmerek.

### **Začetek učinka**

Po inhaliranem odmerku zdravila Pulmicort Turbuhaler se lahko urejenost astme izboljša že v 24 urah po začetku zdravljenja, a največja korist morda ne bo dosežena v 1 do 2 ali več tednih po začetku zdravljenja ali še pozneje.

### **Navodilo za pravilno uporabo zdravila Pulmicort Turbuhaler**

Zdravilo Pulmicort Turbuhaler se aktivira z vdihom. To pomeni, da zdravilo sledi vdihanemu toku zraka v dihala, ko bolnik vdihne skozi ustnik.

**Opomba:** Pomembno je, da bolnika opozorite:

- naj skrbno prebere navodilo za uporabo, ki je predloženo inhalatorju.
- naj močno in globoko vdihne skozi ustnik, ker to zagotavlja, da pride v pljuča optimalen odmerek.
- naj nikdar ne izdihne skozi ustnik.
- naj si po inhalaciji predpisanega odmerka izpere usta z vodo, da bo zmanjšal tveganje za pojav orofaringealne kandidoze.

Zaradi majhne količine zdravila v posameznem vdihu bolnik pri uporabi inhalatorja Turbuhaler morda sploh ne bo okusil ali začutil zdravila.

Zdravila Pulmicort Turbuhaler se ne sme uporabljati, če je Turbuhaler poškodovan ali je ustnik odstranjen iz inhalatorja.

### **Bolniki, ki ne dobivajo glukokortikoidov**

Bolnikom, ki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje astme, lahko koristi zdravljenje z zdravilom Pulmicort Turbuhaler v odmerkih, priporočenih v zgornji tabeli. Bolnikom, ki se na začetni odmerek ne odzovejo ustrezno, lahko boljši nadzor astme omogočijo večji odmerki.

### **Bolniki, ki se zdravijo z inhalacijskimi glukokortikoidi**

V kliničnih študijah pri človeku je bil budezonid učinkovitejši, če je bil uporabljen s Turbuhalerjem, kot če ga je bila enaka količina uporabljena v aerosolu pod tlakom (pMDI – inhalator z določenim odmerkom pod tlakom). Če bolnik preide s Pulmicorta pMDI na Pulmicort Turbuhaler in je urejenost astme dobra, je odmerek včasih mogoče zmanjšati do polovice tistega, ki je bil uporabljan s pMDI. Zmanjšanje odmerka zdravila Pulmicort Turbuhaler pride v poštev tudi pri bolnikih, ki preidejo z drugih inhaliranih glukokortikosteroidov, potem ko bolnik uvodoma dobiva podoben odmerek kot pred prehodom na to obliko.

### **Bolniki, ki se zdravijo s peroralnimi glukokortikoidi**

Zdravilo Pulmicort Turbuhaler lahko omogoči nadomestitev ali bistveno zmanjšanje odmerka peroralnih glukokortikoidov ob hkratni urejenosti astme. Na začetku prehoda s peroralnih glukokortikoidov na zdravilo Pulmicort Turbuhaler mora biti bolnik v razmeroma stabilni fazi. Nato se približno 10 dni daje velik odmerek zdravila Pulmicort Turbuhaler v kombinaciji s predhodno uporabljanim odmerkom peroralnega glukokortikoida.

Po tem je treba odmerek peroralnega glukokortikoida postopoma zmanjševati (npr. za 2,5 mg prednizolona ali ekvivalenta na mesec) na najmanjšo možno raven. V številnih primerih je mogoče peroralni glukokortikoid povsem nadomestiti z zdravilom Pulmicort Turbuhaler.

Med opuščanjem se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo simptomi sistemske odtegnitve kortikosteroidov, npr. bolečine v sklepih in/ali mišicah, brezvoljnost in depresija, in sicer kljub ohranjenemu ali celo izboljššanemu delovanju pljuč. Takšne bolnike je treba spodbuditi, naj zdravilo Pulmicort Turbuhaler uporabljajo še naprej, vendar je potrebno biti pozoren na znake, ki kažejo na motnjo v delovanju nadledvičnih žlez.

Če pride do motnje v delovanju nadledvičnih žlez, je treba odmerke sistemskih glukokortikoidov prehodno povečati, potem pa opuščanje nadaljevati, vendar počasneje. Med obdobji stresa ali pri

hudem napadu astme utegnejo bolniki, ki so prešli na to zdravilo, potrebovati dodatno terapijo s sistemskimi glukokortikoidi.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za budezonid.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Pulmicort Turbuhaler ni namenjeno za hitro olajšanje akutnih napadov astme. V takšnih primerih mora bolnik uporabiti inhaliran kratkodelujoči bronhodilatator.

Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali velike odmerke nujne terapije s kortikosteroidi ali dolgotrajno zdravljenje z največjimi priporočenimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov. Pri teh bolnikih se lahko pojavijo znaki in simptomi okvare nadledvičnih žlez, če so izpostavljeni hudemu stresu. Med obdobji stresa ali ob operativnem posegu pride v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi.

Lahko se pojavijo sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, zlasti pri predpisani dolgotrajni uporabi velikih odmerkov. Ti učinki so med inhalacijskim zdravljenjem veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, kušingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne kostne gostote, katarakta in glavkom. Bolj poredko pa se lahko pojavi vrsta psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (predvsem pri otrocih).

Zato je pomembno, da odmerek inhaliranega kortikosteroida titriramo do najmanjšega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Zamenjava sistemskih steroidov z zdravilom Pulmicort Turbuhaler, včasih razkrije alergije, npr. rinitis in ekcem, ki so bili prej nadzorovani s sistemsko terapijo. Te alergije je treba simptomatsko obvladovati z antihistaminiki in/ali lokalnimi zdravili.

Zmanjšano delovanje jeter lahko vpliva na izločanje kortikosteroidov, tako da zmanjša hitrost izločanja in poveča sistemsko izpostavljenost. Treba se je zavedati možnih neželenih učinkov.

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

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z aktivno ali latentno pljučno tuberkulozo in pri bolnikih z glivično ali virusno okužbo dihalnih poti. Pri virusni okužbi zgornjih dihalnih poti mora bolnik jemati svoje običajno zdravilo proti astmi.

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 inhalacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

#### **Vpliv na rast**

Priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se jim rast upočasni, je treba njihovo zdravljenje znova oceniti, z namenom zmanjšanja odmerka inhalacijskega kortikosteroida. Treba je skrbno pretehtati koristi

zdravljenja s kortikosteroidom v primerjavi z možnimi tveganji za zavrtje rasti kosti. V poštev pride tudi napotitev otroka k zdravniku specialistu za pulmologijo.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Presnova budezonida poteka predvsem s CYP3A4, podskupino citokroma P450. Zaviralci tega encima, npr. ketokonazol in itrakonazol, 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. 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 itrakonazola (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).

Cimetidin v priporočenih odmerkih rahlo vpliva na farmakokinetiko peroralnega budezonida, vendar klinično nepomembno.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Kot kažejo izsledki velike prospektivne epidemiološke študije in izkušnje v obdobju trženja v svetu, uporaba inhaliranega budezonida med nosečnostjo ne vpliva na zdravje ploda oziroma novorojenčka. Tako kot velja za druga zdravila, je tudi pri uporabi budezonida med nosečnostjo treba koristiti za mater pretehtati v primerjavi s tveganji za plod. V poštev pridejo inhalirani glukokortikosteroidi, ker imajo manjše sistemske učinke kot peroralni glukokortikosteroidi, potrebni za doseganje podobnih pljučnih odzivov.

Budezonid se izloča v materino mleko. Vendar ob terapevtskih odmerkih zdravila Pulmicort Turbuhaler ni pričakovati učinkov na dojenčka. Bolnice lahko uporabljajo zdravilo Pulmicort Turbuhaler v obdobju dojenja.

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Pulmicort Turbuhaler ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

### *Pregledni seznam neželenih učinkov*

Za opredelitev pogostosti neželenih učinkov, se uporabljajo naslednje definicije.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostost kot: 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 ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 2** Neželeni učinki, razvrščeni glede na organske sisteme in pogostost

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	pogosti	orofaringealna kandidoza
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	redki	takojšnje in pozne preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, kontaktnim dermatitisom, urtikarijo, angioedemom in anafilaktično reakcijo
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	redki	znaki in simptomi sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno z zavrtjem nadledvične žleze in retardacijo rasti*
<b>Očesne bolezni</b>	neznana	glavkom katarakta
<b>Psihiatrične motnje</b>	redki	nemir razdražljivost depresija vedenjske spremembe (predvsem pri otrocih)
	neznana	motnje spanja anksioznost psihomotorična hiperaktivnost agresija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	pogosti	kašelj hripavost draženje žrela
	redki	bronhospazem
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	redki	modrice

\*Nanaša se na pediatrično populacijo.

Pri bolnikih, katerim je bila na novo postavljena diagnoza kronična obstruktivna pljučna bolezen, in so začeli zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, obstaja povečano tveganje za pojav pljučnice. Kljub temu, ocena zbranih podatkov 8 kliničnih raziskav, ki so vključevale 4.643 bolnikov, zdravljenih z budezonidom in 3.643 bolnikov randomiziranih v zdravljenje brez uporabe inhalacijskih kortikosteroidov, niso pokazali povečanega tveganja za pljučnico. Rezultati prvih 7, od omenjenih 8 raziskav, so bili objavljeni kot meta-analiza.

### *Pediatrična populacija*

Zaradi tveganja za retardacijo rasti pri pediatrični populaciji, je treba spremljati rast kot je opisano v poglavju 4.4.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Glukokortikoidi  
Oznaka ATC: R03BA02

Budezonid je glukokortikoid z močnim lokalnimi protivnetnim delovanjem.

#### **Lokalni protivnetni učinek**

Točen mehanizem delovanja glukokortikoidov pri zdravljenju astme ni povsem razjasnjen. Verjetno je pomembno protivnetno delovanje, kot je inhibicija sproščanja vnetnih mediatorjev in inhibicija s citokini posredovanega imunskega odgovora. Intrinzična učinkovitost budezonida, merjena kot afiniteta za glukokortikoidne receptorje, je približno 15-krat večja kot intrinzična učinkovitost prednizolona.

Klinična študija za primerjavo inhaliranega in peroralnega budezonida pri bolnikih z astmo je v primerjavi s placebom pokazala statistično značilno učinkovitost inhaliranega, ne pa peroralnega budezonida. Terapevtske učinke konvencionalnih odmerkov inhaliranega budezonida lahko torej v veliki meri pojasnimo z njegovim neposrednim delovanjem na dihala.

Pri bolnikih z astmo, zdravljenih z budezonidom, so pri bronhialnih provokacijskih testih ugotovili zmanjšanje takojšnje in kasne alergijske reakcije.

Študije so pokazale, da lahko pričakujemo boljšo pljučno funkcijo, če pričnemo z zdravljenjem astme z budezonidom čim prej.

#### **Poslabšanja astme**

Dokazano je, da enkrat ali dvakrat na dan uporabljeni inhaliran budezonid učinkovito prepreči poslabšanje astme pri otrocih in odraslih.

#### **Astma, izzvana s telesno obremenitvijo**

Zdravljenje z inhaliranim budezonidom enkrat ali dvakrat na dan učinkovito preprečuje bronhokonstrikcijo, ki se pojavi pri telesnem naporu.

#### **Reaktivnost dihalnih poti**

Dokazano je, da budezonid zmanjša reaktivnost dihalnih poti na neposredno in posredno provokacijo pri hiperreaktivnih bolnikih.

#### **Vpliv na koncentracijo kortizola v plazmi**

Študije z zdravilom Pulmicort Turbuhaler pri zdravih prostovoljcih so pokazale z odmerkom povezan vpliv na kortizol v plazmi in urinu. Preiskava ACTH je pokazala, da zdravilo Pulmicort Turbuhaler v priporočenih odmerkih bistveno manj vpliva na delovanje nadledvičnih žlez v primerjavi z 10 mg prednizona.

#### **Rast**

Dolgoročne študije kažejo, da otroci in mladostniki, zdravljeni z inhaliranim budezonidom, na koncu dosežejo svojo ciljno odraslo višino. Vendar pa so opažali majhen, a prehodni zaostanek v rasti (približno 1 cm). Praviloma se pojavi v prvem letu zdravljenja.

#### **Pediatrična populacija**

Pri 157 otrocih (starih od 5 do 16 let), ki so od 3 do 6 let prejeli povprečni dnevni odmerek 504 mikrograme, so opravili pregled s špranjko svetilko. Izsledke so primerjali s 111 otroci z astmo,

ki so bili enake starosti. Inhalirani budezonid ni bil povezan z večjo pogostnostjo subkapsularne katarakte.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Največja plazemska koncentracija budezonida po peroralni inhalaciji zdravila Pulmicort Turbuhaler (4 nmol/l po odmerku 800 mikrogramov) se pojavi v 30 minutah. Največja koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo plazemske koncentracije skozi čas se povečujeta sorazmerno z odmerkom, a sta pri ponavljajočih se odmerkih (3-tedensko zdravljenje) rahlo večji (20 – 30 %) kot po enkratnem odmerku. Ocenjeno odlaganje v pljučih zdravih preiskovancev je bilo  $34 \% \pm 10 \%$  določenega odmerka (aritmetična sredina  $\pm$  standardni odklon); 22 % odmerka je ostalo v ustniku, preostanek (približno 45 % določenega odmerka) pa so preiskovanci pogoltnili.

### Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je v povprečju od 85 do 90 %. Volumen porazdelitve je približno 3 l/kg.

### Biotransformacija

Budezonid je med prvim prehodom skozi jetra podvržen obsežni ( $\approx 90 \%$ ) biotransformaciji. Pri tem nastanejo presnovki s šibkim glukokortikoidnim delovanjem. Glukokortikoidno delovanje glavnih presnovkov 6 $\beta$ -hidroksibudezonida in 16 $\alpha$ -hidroksiprednizolona predstavlja manj kot 1 % delovanja budezonida. Presnova budezonida poteka predvsem preko encima CYP3A, podskupino citokroma P450.

### Izločanje

Presnovki budezonida se izločajo predvsem skozi ledvice v nespremenjeni ali konjugirani obliki. V urinu niso odkrili nespremenjenega budezonida. Pri zdravih odraslih osebah je sistemski očistek budezonida velik (približno 1,2 l/min), povprečni terminalni razpolovni čas budezonida po intravenskem odmerjanju je v povprečju od 2 do 3 ure.

### Linearnost

Farmakokinetika budezonida je v klinično pomembnih odmerkih sorazmerna z odmerkom.

### Pediatrična populacija

Pri otrocih z astmo, starih od 4 do 6 let, je sistemski očistek budezonida približno 0,5 l/min. Očistek na kilogram telesne mase je pri otrocih približno 50 % večji kot pri odraslih. Terminalni razpolovni čas budezonida po inhalaciji je pri otrocih z astmo približno 2,3 ure. To je približno toliko kot pri zdravih odraslih. Pri otrocih z astmo, zdravljenih z zdravilom Pulmicort Turbuhaler (enkratni odmerek 800 mikrogramov), je koncentracija v plazmi dosegla  $C_{max}$  (4,85 nmol/l) 13,8 minut po inhalaciji, potem pa se je hitro zmanjšala; AUC je bila 10,3 nmol·h/l. Vrednost AUC je na splošno primerljiva tisti ob enakem odmerku pri odraslih,  $C_{max}$  pa je pri otrocih praviloma večja. Odlaganje v pljučih pri otrocih (31 % nominalnega odmerka) je podobno, kot so ga izmerili pri zdravih odraslih (34 % nominalnega odmerka).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati študij akutne, subakutne in kronične toksičnosti kažejo, da so sistemski učinki budezonida, npr. manjše povečanje telesne mase ter atrofija limfatičnih tkiv in nadledvične skorje, manj hudi ali podobni tistim opazovanim po uporabi drugih glukokortikoidov.

Budezonid, preizkušen v šestih različnih testnih sistemih, ni pokazal genotoksičnega delovanja.

V ponovni študiji niso mogli potrditi večje incidence možganskih gliomov pri podganjih samcih, ki jo je pokazala ena študija kancerogenosti. V ponovni študiji se incidenca gliomov ni razlikovala med nobeno skupino z aktivno učinkovino (budezonid, prednizolon, triamcinolonacetonid) in kontrolno skupino.

Spremembe na jetrih (predvsem neoplazme jetrnih celic), ki so jih pri podganjih samcih ugotovili v prvi študiji kancerogenosti, so odkrili tudi v ponovni študiji, in sicer tako pri budezonidu kot pri referenčnih glukokortikoidih. Ti učinki so najverjetneje povezani z delovanjem na receptorje in torej predstavljajo vpliv skupine.

Razpoložljive klinične izkušnje ne kažejo, da bi budezonid ali drugi glukokortikoidi povzročali možganske gliome ali primarne neoplazme jetrnih celic pri človeku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Zdravilo Pulmicort Turbuhaler ne vsebuje pomožnih snovi.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujemo pri temperaturi do 30 °C. Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Pulmicort Turbuhaler je plastični inhalator z več odmerki praška, ki se aktivira ob vdihovanju. Inhalator je izdelan iz sledečih materialov: LDPE, HDPE, PP, PBT, LLDPE, PC.

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje vsebuje 200 odmerkov.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje vsebuje 100 odmerkov.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje vsebuje 100 odmerkov.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pomembno je, da se inhalator uporablja pravilno (glejte poglavje 4.2).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca UK Limited  
2 Kingdom Street  
London, W2 6BD  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-1238/11 (za jakost 100 mikrogramov/vdih)

5363-I-1239/11 (za jakost 200 mikrogramov/vdih)

5363-I-1240/11 (za jakost 400 mikrogramov/vdih)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

7. 7. 1997 / 16. 3. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 4. 2012