

CZ PAR

Název (léčivá látka/ přípravek)	
BUDESONIDUM Budenofalk, Entocort, Rhinocort, Pulmicort	
Číslo procedury	
NL/W/0001/pdWS/001	
ART.	45
NÁZVY PŘÍPRAVKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ	Budenofalk, Entocort, Rhinocort Aqua, Neo-Rinactive, Rhinocort Turbuhaler, Pulmicort, Budesonide HFA-134a, Pulmicort Turbuhaler, Pulmicort Respules
INN	Budesonidum
DRŽITELÉ PŘÍPRAVKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ	Alcon, AstraZeneca, Dr Falk Pharma GmbH, Chiesi, Simesa
SCHVÁLENÉ INDIKACE	<p><u>Rhinocort Aqua, Tinkair, Tafen Nasal</u></p> <p>Sezónní (alergická) rýma a celoroční (alergická i nealergická) rýma. Léčba nosních polypů. Prevence nosních polypů po polypektomii</p> <p><u>Giona Easyhaler, Budiair</u></p> <p>Léčba mírného, středně těžkého a těžkého persistujícího astmatu.</p> <p><u>Pulmicort</u></p> <p>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).</p> <p>Velmi závažný pseudokrup (laryngitis subglottica), kdy je indikována hospitalizace.</p> <p><u>Miflonid</u></p> <p>Přípravek Miflonid je určen k dlouhodobé protizánětlivé léčbě pacientů s přetrvávajícím astmatem, včetně profylaxe akutních astmatických záchvatů.</p> <p><u>Entocort</u></p> <p>Léčba Crohnovy choroby postihující ileum a/nebo colon ascendens</p>

ATC KÓD	R01AD05 R03BA02 A07EA06
LÉKOVÁ FORMA, SÍLA	<u>Přípravky působící v GIT:</u> enterosolventní tvrdé tobolky- 3mg dispergovatelné tablety a roztoky pro rektální suspenze- 0,02 mg/ml rektální pěny – 3mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním – 3mg perorální roztoky a potahované tablety <u>Nosní přípravky:</u> nosní sprej, suspenze - 32µg/dávka, 64µg/dávka a 100µg/dávka <u>Přípravky k inhalaci:</u> roztoky k inhalaci v tlakovém obalu - 100 a 200 µg/dávka suspenze k rozprašování (z rozprašovače/nebulizátoru) – 0,125 mg/ml, 0,25mg/ml a 0,5 mg/ml prášek k inhalaci - 100, 200 a 400 µg/dávka
INDIKAČNÍ SKUPINA	14, 56, 69
ZMĚNA V SmPC	Změny v SmPC jsou navrženy individuálně v závislosti na způsobu podání a lékové formě
ZMĚNA V PIL	Ano (dle SmPC)

DOPORUČENÍ (úprava znění příslušných bodů SmPC)

Žádáme držitele registrací, aby podali žádost o změnu IB a implementovali doporučené změny do SmPC, tak jak je uvedeno níže.

Hlavní změny zahrnují:

- Přidání upozornění u Rhinocort Aqua týkajícího se použití a vlivu na růst a informace o změně cesty podání do bodu 4.4 SmPC.
- U všech lékových forem Pulmicortu je přidán odstavec s informací ke změně způsobu podání (z perorální cesty na inhalační) do bodu 4.2. Dále má být do bodu 4. 4 přidáno upozornění týkající se vlivu na růst. Dále je uvedeno doporučení týkající se možného systémového působení Pulmicortu.
- Pro SmPC všech přípravků s budesonidem: přidání textu týkajícího se výsledků klinických studií u dětí do bodu 5.1.
- Pro SmPC všech přípravků s budesonidem: přidání informace o farmakokinetice u dětí do bodu 5.2.

SmPC

Entocort tobolky

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na růst

V průběhu dlouhodobé léčby kortikosteroidy u dětí se doporučuje pravidelně sledovat jejich tělesnou výšku. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba má být přehodnocena. Je třeba pečlivě zvažovat prospěch z léčby kortikosteroidy a možné riziko zpomalení růstu. U dětí léčených přípravkem Entocort tobolky nebyly provedeny dlouhodobé studie.

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Pediatrická populace

Funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (osa HPA). Entocort tobolky má v doporučených dávkách významně menší vliv na ranní plazmatickou koncentraci kortizolu, na 24hodinovou plazmatickou koncentraci kortizolu (AUC 0-24 h) a na 24hodinovou koncentraci kortizolu v moči ve srovnání s prednisolonem 20-40 mg. Také test s ACTH prokázal, že Entocort tobolky má významně menší vliv na funkci nadledvin ve srovnání s prednisolonem. Děti s Crohnovou nemocí vykazují mírně vyšší systémovou expozici a větší snížení kortizolu ve srovnání s dospělými s Crohnovou nemocí.

Dlouhodobé studie u dětí léčených přípravkem Entocort tobolky nebyly provedeny. Ve studii, která hodnotila vliv Entocort tobolky na supresi kortizolu u 8 dětí (od 9-14 let) a 6 dospělých, Entocort tobolky vyvolal při perorálním podání 9 mg po dobu 7 dní supresi kortizolu ve srovnání s výchozími hodnotami (\pm SD) v průměru o 64 % (\pm 18 %) u dětí a o 50 % (\pm 27 %) u dospělých. Nebyly hlášeny žádné klinicky relevantní bezpečnostní údaje. (Studie 08-3044).

Ve studii provedené u dětí s mírnou až středně závažnou Crohnovou nemocí (CDAI \geq 200) se srovnávala účinnost přípravku Entocort tobolky v dávce 9 mg jednou denně s prednisolonem podávaným ve snižujících se dávkách, počínaje dávkou 1 mg/kg. Přípravek Entocort tobolky byl podáván 22 pacientům a 26 pacientů bylo léčeno referenčním přípravkem prednisolonem. Po 8 týdnech léčby dosáhlo cílové hodnoty (CDAI \leq 150) 70,8 % pacientů léčených prednisolonem ve srovnání s 54,5 % pacientů léčených přípravkem Entocort tobolky; rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,13$). Nežádoucí příhody byly pozorovány v průběhu studie u 96 % pacientů léčených prednisolonem a u 91 % pacientů léčených přípravkem Entocort. Povaha těchto nežádoucích příhod byla v obou studijních ramenech podobná, ale nežádoucí účinky vztahující se k podávání glukokortikoidů (například akné a měsícovitý obličej) byly méně časté u pacientů léčených přípravkem Entocort. (Studie SD-008-3037).

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pediatrická populace

Ve studii srovnávající farmakokinetiku přípravku Entocort tobolky u 8 dětí (9-14 let) a u 6 dospělých byla systémová expozice (AUC) u dětí po podávání přípravku Entocort tobolky 9 mg po dobu 7 dní o 17 % vyšší než u dospělých, maximální koncentrace (C_{max}) byla u dětí o 50 % vyšší než u dospělých (průměrná hodnota AUC \pm SD: děti 41,3 nmol/l \pm 21,2; dospělí 35,0 nmol/l \pm 19,8; průměrná C_{max} \pm SD: děti 5,99 nmol/l \pm 3,45; dospělí 3,97 nmol/l \pm 2,11). (Studie 08-3044).

Entocort klyzma

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Pediatrická populace

Ve 4 týdenní jednoduše zaslepené randomizované referenční látkou kontrolované studii v paralelních skupinách byla srovnávána klinická účinnost a bezpečnost glukokortikosteroidu ve formě klyzmatu u 47 dětí s ulcerózní kolitidou. 23 dětí (7-15 let) bylo randomizováno a léčeno přípravkem Entocort klyzma a 24 dětí (6-15 let) přípravkem Pred-Clyzma klyzma. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla remise definovaná endoskopickým průkazem zlepšení a absencí klinických příznaků ulcerózní kolitidy. Podíl pacientů v remisi po 4 týdnech léčby byl 50 % ve skupině léčené přípravkem Entocort klyzma a 71 % ve skupině Pred-Clyzma klyzma. Rozdíl nebyl statisticky významný. Primárním parametrem bezpečnosti byla suprese nadledvin definovaná změnami hladin kortizolu v plazmě po stimulaci ACTH. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v podílu pacientů s normální funkcí nadledvin po 4 týdnech léčby (Entocort 73 %, Pred-Clyzma 33 %). (Studie LD-008-0003).

Rhinocort Aqua (nosní sprej, suspenze 64 a 32 µg/dávku)

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na růst

V průběhu dlouhodobé léčby nosními kortikosteroidy u dětí se doporučuje pravidelná kontrola jejich tělesné výšky. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba má být přehodnocena za účelem redukce dávky nosního kortikosteroidu. Je třeba pečlivě zvažovat prospěch z léčby kortikosteroidy a možné riziko zpomalení růstu. Dále má být zváženo odeslání pacienta ke specialistovi na dětské respirační nemoci. U dětí léčených nosními kortikosteroidy v doporučených dávkách byly hlášeny případy zpomalení růstu.

Změna cesty podání

V případě jakéhokoli podezření na zhoršenou funkci nadledvin je třeba opatrnosti při převádění pacientů ze systémové léčby steroidy na Rhinocort Aqua.

~~Upozornění na imunosupresivní efekt a tedy riziko neštovic a spalniček.~~

4.8 Nežádoucí účinky

Respirační:

Velmi vzácné: dysfonie

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Terapeutická účinnost přípravku Rhinocort Aqua Nasal Spray byla hodnocena u několika tisíc dospělých a dětí. Ve většině studií byly podány dávky Rhinocort Aqua od 32µg do 256µg intranasálně jednou denně. Níže jsou uvedeny příklady reprezentativních studií hodnotících podání přípravku Rhinocort Aqua u dětí se sezónní a celoroční alergickou rýmou. Primárním hodnotícím parametrem účinnosti bylo kombinované skóre nosních symptomů (CNSS- combined nasal symptoms score), které je součtem skóre jednotlivých nosních symptomů (3 nosních symptomů: kongesce, vodnatá rýma, kýchání, každý hodnocen na škále 0-3).

Sezónní alergická rýma

Pediatrická populace

Dvoutýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost Rhinocort Aqua 16,32 a 64 µg jednou denně u 400 dětí (ve věku 2 až 5 let) s alergickou rýmou (sezónní nebo celoroční). Došlo k výraznému snížení CNSS oproti výchozím hodnotám u všech léčených skupin, včetně placeba. Rozdíl mezi Rhinocort Aqua 64 µg a placebem nebyl statisticky signifikantní.

Celoroční alergická rýma

Pediatrická populace

Šestitýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost Rhinocort Aqua 128 µg jednou denně u 202 dětí (ve věku 6-16 let) s celoroční alergickou rýmou. Primárním hodnotícím parametrem byly hodnoty CNSS a hodnoty maximálního inspiračního nosního průtoku (PNIF-peak nasal inspiratory flow). Rhinocort Aqua zlepšil CNSS a PNIF statisticky signifikantně, více než placebo. Počátek působení přípravku Rhinocort Aqua byl 12 hodin po první dávce pro CNSS a 48 hodin pro PNIF.

Klinická bezpečnost

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii zaměřené na růst dětí byl 229 pre-pubertálních dětem ve věku 4 roky až 8 let podáván Rhinocort Aqua 64 µg nebo placebo jednou denně po dobu 12 měsíců, po základní fázi studie v délce 6 měsíců. V této studii byla rychlost růstu ve skupině s Rhinocortem Aqua a ve skupině s placebem po 12 měsících podobná: průměrný rozdíl v rychlosti růstu (placebo-Rhinocort Aqua) byl 0,27cm/rok (95% konfidenční interval: -0,07 až 0,62).

Vliv na koncentraci plazmatického kortisolu:

Rhinocort Nevel nezpůsobuje v doporučených dávkách klinicky relevantní změny v bazálních plazmatických koncentracích kortisolu nebo ve stimulaci ACTH. U zdravých dobrovolníků byla po krátkodobém podávání Rhinocort Nevel pozorována suprese plazmatického kortisolu a suprese koncentrace kortisolu v moči závislá na dávce.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Systémová dostupnost budesonidu z přípravku Rhinocort Aqua je 33 % (vztaženo k odměřené dávce). Maximální plazmatická koncentrace u dospělých po podání 256 µg budesonidu z přípravku Rhinocort Aqua je 0,64 nmol/l a je dosažena za 0,7 hod. po podání. Plocha pod křivkou koncentrací v závislosti na čase (AUC) po podání 256 µg budesonidu z přípravku Rhinocort Aqua u dospělých má hodnotu 2,7 nmol.hod./l.

Distribuce

Budesonid má distribuční objem asi 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je v průměru 85-90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi z 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikosteroidní aktivitou. Glukokortikosteroidní aktivita hlavních metabolitů, 6-hydroxybudesonidu a 16-hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován zejména CYP3A, isoenzymem cytochromu P450. Budesonid nepodléhá lokální metabolické inaktivaci v nose.

Eliminace

Budesonid se vylučuje převážně ledvinami ve formě konjugovaných nebo nekonjugovaných metabolitů. Samotný budesonid nebyl v moči detekován. Budesonid má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,2 l/min) u zdravých dospělých a terminální eliminační poločas po intravenózním podání je v průměru 2-3 hodiny.

Linearita

Farmakokinetika budesonidu je v rozsahu léčebných dávek úměrná dávce.

Pediatrická populace

U 4-6ti letých dětí s astmatem má budesonid systémovou clearance přibližně 0,5l/min. Děti mají asi o 50% vyšší clearance na kg váhy oproti dospělým. Terminální poločas budesonidu po inhalaci je u dětí s astmatem přibližně 2,3 hodiny. To přibližně odpovídá terminálnímu poločasu u dospělých. Plocha pod křivkou AUC po podání 256µg budesonidu z přípravku Rhinocort Aqua je u dětí 5,5 nmol.hod./l, což ukazuje na vyšší systémovou glukokortikosteroidní expozici u dětí ve srovnání s dospělými. V klinicky doporučených dávkách je farmakokinetika budesonidu úměrná dávce a plazmatická expozice koreluje s váhou pacienta. To by mělo být vzato v úvahu při dávkování u dětí.

Rhinocort Turbuhaler (nosní sprej, 100µg/dávku)

4.2. Dávkování a způsob podání

Pediatrická populace

Podání přípravku Rhinocort Turbuhaler u dětí nelze podložit dostatečnými daty, proto se jeho podání nedoporučuje.

Pulmicort pMDI (pressurised metered dose inhaler, inhalátor s odměřenými dávkami)

4.2. Dávkování a způsob podání

Astma

Pulmicort dovoluje zcela nahradit nebo významně snížit dávku perorálních glukokortikosteroidů při zachované kontrole astmatu. Při zahajování převodu z perorálních steroidů 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 steroidu.

Poté se dávka perorálního steroidu 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 steroid přípravkem Pulmicort. Další informace o vysazování kortikosteroidů viz v bodě 4.4.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mohou se vyskytnout systémové účinky inhalovaných kortikosteroidů, zvláště podávaných ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Tyto účinky se objeví s mnohem menší pravděpodobností po inhalačním podání než po perorálním podání kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální supresi, retardaci růstu u dětí a dospívajících, snížení minerální density kostí, kataraktu a glaukom.

Vliv na růst

Dětem, které dlouhodobě užívají inhalační kortikosteroidy, je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou výšku. V případě, že dochází ke zpomalení růstu, má být terapie přehodnocena s cílem zredukovat dávku inhalovaných kortikosteroidů. Je třeba pečlivě zvažovat výhody léčby kortikosteroidy a možné riziko retardace růstu. Dále je třeba zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na dětské respirační nemoci

4.8 Nežádoucí účinky

Respirační poruchy

Vzácné: dysfonie

Vzácné: chrapot

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Vliv na plazmatickou koncentraci kortisolu:

Studie u zdravých dobrovolníků s Pulmicortem Turbuhaler ukázaly vliv dávky na hladiny kortisolu v plazmě a v moči. Jak ukázal ACTH test, má Pulmicort Turbuhaler výrazně menší vliv na funkci nadledvin než prednison 10mg.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po inhalaci Pulmicortu HFA pMDI jsou naměřeny nejvyšší plazmatické koncentrace budesonidu v rovnovážném stavu (1,3 nmol/l po dávce 800 µg) do 45 minut. Maximální plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase se zvyšují úměrně dávce.

Distribuce

Budesonid má distribuční objem (Vd) asi 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je v průměru 85-90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi z 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Glukokortikoidní aktivita hlavních metabolitů, 6-hydroxybudesonidu a 16-hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován zejména CYP3A, isoenzymem cytochromu P450.

Eliminace

Budesonid se vylučuje převážně ledvinami ve formě konjugovaných nebo nekonjugovaných metabolitů. Samotný budesonid nebyl v moči detekován. Budesonid má u zdravých dospělých vysokou hodnotu systémové clearance (asi 1,2 l/min) a terminální eliminační poločas po intravenózním podání je v průměru 2-3 hodiny.

Linearita

Farmakokinetika budesonidu je v rozsahu léčebných dávek úměrná dávce.

Pediatrická populace

U 4-6ti letých dětí s astmatem má budesonid systémovou clearance přibližně 0,5l/min. Děti mají asi o 50% vyšší clearance na kg váhy oproti dospělým. Terminální poločas budesonidu po inhalaci je u dětí s astmatem přibližně 2,3 hodiny. To přibližně odpovídá terminálnímu poločasu u zdravých dospělých. Farmakokinetika Pulmicortu HFA pMDI nebyla specificky u dětí studována.

Pulmicort Turbuhaler (prášek k inhalaci 100,200 a 400 µg/dávku)

4.2. Dávkování a způsob podání

Astma

Pulmicort dovoluje zcela nahradit nebo významně snížit dávku perorálních glukokortikosteroidů při zachované kontrole astmatu. Při zahajování převodu z perorálních steroidů 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 steroidu.

Poté se dávka perorálního steroidu 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 steroid přípravkem Pulmicort. Další informace o vysazování kortikosteroidů viz v bodě 4.4.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mohou se vyskytnout systémové účinky inhalovaných kortikosteroidů, zvláště podávaných ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Tyto účinky se objeví s mnohem menší pravděpodobností po inhalačním podání než po perorálním podání kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální supresi, retardaci růstu u dětí a dospívajících, snížení minerální density kostí, kataraktu a glaukom.

Vliv na růst

Dětem, které dlouhodobě užívají inhalační kortikosteroidy, je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou výšku. V případě, že dochází ke zpomalení růstu, má být léčba přehodnocena s cílem zredukovat dávku inhalovaných kortikoidů. Je třeba pečlivě zvažovat výhody léčby kortikosteroidy a možné riziko retardace růstu. Dále je třeba zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na dětské respirační nemoci.

4.8 Nežádoucí účinky

Respirační poruchy

Vzácné: dysfonie

Vzácné: chraptot

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Klinická bezpečnost

Pediatrická populace

U 157 dětí (věk 5-16 let), léčených průměrně denní dávkou 504 µg po dobu 3-6 let, bylo provedeno vyšetření šterbinovou lampou. Nález byl srovnán se 111 věkově odpovídajícími astmatickými dětmi. Inhalovaný budesonid nebyl spojen se zvýšeným výskytem posteriorní subkapsulární katarakty.

Vliv na plazmatickou koncentraci kortisolu:

Studie u zdravých dobrovolníků s Pulmicortem Turbuhaler ukázaly vliv dávky na hladiny kortisolu v plazmě a v moči. Jak ukázal ACTH test, v doporučených dávkách má Pulmicort Turbuhaler výrazně menší vliv na funkci nadledvin než prednison 10mg.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po inhalaci Pulmicortu Turbuhaler jsou naměřeny nejvyšší plazmatické koncentrace budesonidu (4,0 nmol/l po dávce 800 µg) do 30 minut. Maximální plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase se zvyšují lineárně s dávkou, ale jsou mírně vyšší (20-30%) po opakovaném podávání (3 týdny podávání) než po jednotlivé dávce. Depozice v plicích u zdravých jedinců byla odhadnuta na 34% ±10% odměřené dávky (aritmetický průměr ± SD), zatímco 22% se zachytilo v náustku a zbytek (okolo 45% odměřené dávky) byl spolknut.

Distribuce

Budesonid má distribuční objem asi 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je v průměru 85-90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi z 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Glukokortikoidní aktivita hlavních metabolitů, 6-

hydroxybudesonidu a 16-hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován zejména CYP3A, isoenzymem cytochromu P450.

Eliminace

Budesonid se vylučuje převážně ledvinami ve formě konjugovaných nebo nekonjugovaných metabolitů. Samotný budesonid nebyl v moči detekován. Budesonid má vysokou hodnotu systémové clearance (asi 1,2 l/min) u zdravých dospělých a terminální eliminační poločas po intravenózním podání je v průměru 2-3 hodiny.

Linearita

Farmakokinetika budesonidu je v rozsahu léčebných dávek úměrná dávce.

Pediatrická populace

U 4-6ti letých dětí s astmatem má budesonid systémovou clearance přibližně 0,5l/min. Děti mají asi o 50% vyšší clearance na kg váhy oproti dospělým. Terminální poločas budesonidu po inhalaci je u dětí s astmatem přibližně 2,3 hodiny. To přibližně odpovídá terminálnímu poločasu u zdravých dospělých. U astmatických dětí léčených Pulmicortem Turbuhaler (jednotlivá dávka 800 µg) byla dosažena maximální plazmatická koncentrace C_{max} (4,85 nmol/l) do 13,8 minut po inhalaci a pak prudce klesla; AUC bylo 10,3 nmol.hod./l. Hodnota AUC je obecně srovnatelná s hodnotou zjištěnou u dospělých při podání stejné dávky, ale hodnota C_{max} se zdá být u dětí vyšší. Depozice v plicích (31% uváděné dávky) je u dětí podobná depozici naměřené u zdravých dospělých (34% uváděné dávky).

Pulmicort Respules (suspenze k rozprašování)

4.1. Terapeutické indikace

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Astma

Pulmicort dovoluje zcela nahradit nebo významně snížit dávku perorálních glukokortikosteroidů při zachované kontrole astmatu. Při zahajování převodu z perorálních steroidů 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 steroidu.

Poté se dávka perorálního steroidu 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 steroid přípravkem Pulmicort. Další informace o vysazování kortikosteroidů viz bod 4.4.

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.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mohou se vyskytnout systémové účinky inhalovaných kortikosteroidů, zvláště podávaných ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Tyto účinky se objeví s mnohem menší pravděpodobností po inhalačním podání než po perorálním podání kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální supresi, retardaci růstu u dětí a dospívajících, snížení minerální density kostí, kataraktu a glaukom.

Vliv na růst

Dětem, které dlouhodobě užívají inhalační kortikosteroidy, je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou výšku. V případě, že dochází ke zpomalení růstu, má být léčba přehodnocena s cílem zredukovat

dávku inhalovaných kortikoidů. Je třeba pečlivě zvažovat výhody léčby kortikosteroidy a možné riziko retardace růstu. Dále je třeba zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na dětské respirační nemoci.

4.8 Nežádoucí účinky

Respirační poruchy

Vzácné: dysfonie

Vzácné: chraptot

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Vliv na plazmatickou koncentraci kortisolu:

Studie u zdravých dobrovolníků s Pulmicortem Turbuhaler ukázaly vliv dávky na hladiny kortisolu v plazmě a v moči. Jak ukázal ACTH test, v doporučených dávkách má Pulmicort Turbuhaler výrazně menší vliv na funkci nadledvin než prednison 10mg.

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 1mg 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 zkrátala 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. 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.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Systémová dostupnost budesonidu u dospělých po inhalačním podání přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování tryskovým nebulizátorem je asi 15 % nominální dávky, resp. 40-70 % podané dávky.

Menší podíl systémově dostupného léčiva tvoří spolknuté léčivo. Maximální plasmatická 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 plasmatické 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-hydroxybudesonidu a 16-hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován především CYP3A4 isoformou cytochromu P450.

Eliminace

Budesonid se vylučuje převážně ledvinami ve formě konjugovaných nebo nekonjugovaných metabolitů. Samotný budesonid nebyl v moči detekován. Budesonid má vysokou hodnotu systémové clearance (asi 1,2 l/min) u zdravých dospělých a terminální eliminační poločas po intravenózním podání je v průměru 2-3 hodiny.

Linearita

Farmakokinetika budesonidu je v rozsahu léčebných dávek úměrná dávce.

Pediatrická populace

Budesonid má u astmatiků ve věku 4 až 6 roků celkovou clearance 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 je po inhalačním podání dětským astmatikům asi 2,3 hodiny. To je přibližně stejná hodnota jako u zdravých dospělých.

Systémová dostupnost budesonidu u dětí ve věku 4 až 6 roků po inhalaci přípravku Pulmicort - suspenze k rozprašování z tryskového 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 plasmatická koncentrace je asi 2,4 nmol/l po jednorázové dávce 1 mg budesonidu a je dosažena asi 20 minut po zahájení inhalace z nebulizátoru u dětí s astmatem ve věku 4 až 6 roků.

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.

PIL

Držitelé registrací by měli upravit obsah příbalové informace v souladu s výše uvedenými změnami SmPC.