

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Информация за лекарството на продукта - Приложение 1
4567, 27.03.09
Одобрено: 17/24.03.2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на лекарствения продукт *KATTTTT*

Pulmicort 0.25 mg/ml, nebuliser suspension
Пулмикорт 0,25 mg/ml суспензия за пулверизиране

2. Качествен и количествен състав

Всяка еднократна дозова единица от 2 ml съдържа: 0.5 mg будезонид (*budesonide*).

За помощните вещества виж 6.1

3. Лекарствена форма

Суспензия за пулверизиране.

Бяла до белезникава суспензия в еднократна дозова единица, направена от пластмаса.

4. Клинични особености

4.1 Терапевтични индикации

Пулмикорт суспензия за пулверизиране е показан при пациенти с бронхиална астма, които не могат да използват инхалатор под налягане или прахов инхалатор.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Дозировката на Pulmicort е индивидуална. При дневни дози до 1 mg цялата доза може да се даде наведнъж. При по-високи дневни дози дозата се разделя на две приложения дневно.

Начална доза:

Дозирането на Пулмикорт суспензия за пулверизиране е индивидуално.

Началната доза трябва да бъде:

Деца 6 месеца и по-големи: 0,25 – 0,5 mg дневно. В някои случаи дозата може да бъде повишена до 1 mg дневно.

Възрастни: 1 – 2 mg дневно.

Поддържаща доза:

Деца 6 месеца и по-големи: 0,25 – 2 mg дневно.

Възрастни: 0,5 – 4 mg дневно. В тежки случаи дозата може да бъде повишена.

Най-високата доза при деца (2 mg дневно) трябва да се има предвид само при деца с тежка астма и за ограничен период.

Дозираща таблица



Доза в mg	Обем Пулмикорт суспензия за пулверизиране
	0,25 mg/ml
0,25	1 ml*
0,5	2 ml
0,75	3 ml
1	4 ml
1,5	-
2	-

* Трябва да се разрежи до 2 ml с 0.9% физиологичен разтвор или разтвор за пулверизатор.

След еднократна доза ефектът може да се очаква след няколко часа. Пълен терапевтичен ефект се постига едва след няколко седмици лечение. Лечението с Pulmicort е профилактично, не е доказан ефект при остри нарушения.

При пациенти, при които се желае постигането на засилен терапевтичен ефект, по правило се предпочита да се препоръча повишение на дозата на Pulmicort, а не комбинирано лечение с перорални кортикостероиди, поради по-малкия риск от системни нежелани ефекти.

Поддържащата доза трябва да бъде възможно най-ниска.

Пациенти, зависими от перорални кортикостероиди:

Когато се започва преминаване от перорални кортикостероиди, пациентът трябва да бъде в относително стабилно състояние. В продължение на 10 дни се дава висока доза Pulmicort в комбинация с използваната преди това доза на пероралния кортикостероид. След това пероралната доза трябва да се намали постепенно с напр. 2.5 mg prednisolone или еквивалентна доза месечно до най-ниското възможно ниво. Често пероралният кортикостероид може да се преустанови напълно.

Тъй като budesonide, даван като Pulmicort суспензия за пулверизиране, се отлага в белите дробове при вдишване, важно е пациентът да вдишва спокойно с равномерни вдишвания през наконечника на пулверизатора.

Няма опит с лечението на пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция. Тъй като budesonide се елиминира предимно чрез метаболизиране в черния дроб, при пациенти с тежка чернодробна цироза може да се очаква повишена експозиция.

При децата, които не могат да вдишват през наконечника, може да се използва маска.

Pulmicort суспензия за небулизиране се инхалира с помощта на пулверизатор, снабден с наконечник или с подходяща маска.

Не трябва да се използват ултразвукови пулверизатори, тъй като те доставят много ниска доза budesonide на пациента.



Пулверизаторът и компресорът (пропелиращото устройство) трябва да се настроят така, че преобладаващата част от капките на течността да са в границите от 3 до 5 микрометра.

Едно проучване in-vitro е показало, че пулверизатори от типа Pari Inhalierboy, Pari Master и Aiolos доставят сравними дози на budesonide.

Количеството budesonide, доставено на пациента, варира между 11 и 22% от количеството, вложено в пулверизатора и зависи от фактори като:

- време за небулизиране
- обем
- техническа работа на компресора (пропелиращото устройство) и пулверизатора
- респираторния обем на пациента
- употребата на маска или наконечник

Скоростта на въздушния поток през пулверизатора също е важна. За да се получи максимална налична доза budesonide, е необходима скорост на потока от 5-8 l/min. Пълният обем трябва да бъде 2-4 ml.

Максимална налична доза при малки деца се постига чрез употреба на плътно прилепваща към лицето маска.

Еднократната дозова единица трябва внимателно да се разклати преди да се отвори.

Камерата на пулверизатора трябва да се почиства след всяко приложение. Камерата и наконечникът се измиват с топла чешмяна вода, като се използва мек детергент.

Камерата се изплаква обилно, изсушава се и се свързва с компресора или отвора за въздух. Виж също и инструкциите за употреба на производителя на пулверизатора.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към някои от съдържащите се вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Инхалаторните кортикостероиди могат да предизвикат системни ефекти, особено при високи дози предписани за продължителен период. Тези ефекти се проявяват много по-рядко отколкото при перорални кортикостероиди. Възможни системни ефекти включват надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и подрастващи, понижаване на костното минерално съдържимо, катаракта и глаукома. Затова е важно дозата на инхалаторните кортикостероиди да се титрира до най-ниската, при която е установен ефективен контрол на астмата.

Когато използват инхалаторни стероиди, пациентите трябва да си изплакват устата с вода след всяко приложение поради риска от инфекция на орофаринкса, предизвикана от Candida.

Едновременното лечение с ketoconazole, itrakonazole или други мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва. Ако това не е възможно,



интервалът между приложението на лекарствата трябва да бъде колкото е възможно по-дълъг (виж 4.5).

Особено внимание е нужно при пациенти, които преминават от перорални кортикостероиди, тъй като те могат значително време да са с риск от понижена надбъбречна функция. Пациентите, при които е прилагана спешна терапия с високи дози кортикостероиди или са били на продължителна терапия с най-високите възможни дози инхалационни кортикостероиди, също са рискови. Тези пациенти могат да проявят признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност, когато са изложени на силен стрес. По време на периоди на стрес или планови операции трябва да се има предвид допълнително системно кортикостероидно покритие.

По време на преминаването от перорална терапия с кортикостероиди към Pulmicort може да се появят предишни симптоми като мускулна и ставна болка. В такива случаи може да е необходимо временно увеличение на дозата на пероралния кортикостероид. Когато, в отделни случаи, се появят умора, главоболие, гадене, повръщане или подобни симптоми, трябва да се подозира недостатъчен общ ефект на кортикостероида.

Заместването на системното стероидно лечение с Pulmicort понякога води до проявата на алергии, напр. ринит и екзема, които преди това са били контролирани от системното лечение.

Препоръчва се редовно проследяване на растежа при деца и юноши, получаващи продължително лечение с кортикостероиди, независимо от формата на приложение. Ползата от лечението с кортикостероидите трябва да се разглежда във връзка с възможните рискове от подтискане на растежа.

Както и при други инхалационни терапии, веднага след приема на дозата може да възникне парадоксален бронхоспазъм. Ако е налице остра реакция, лечението трябва да се преоцени и ако се налага да се започне алтернативна терапия.

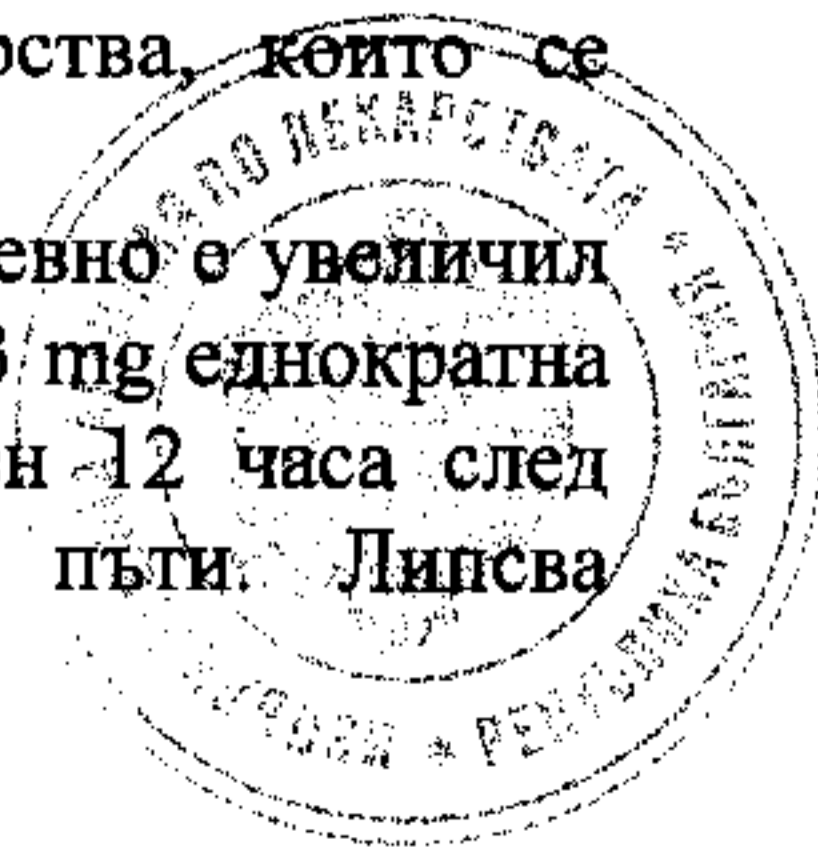
Пациентите трябва да се инструктират да се свържат с лекуващия си лекар, ако ефектът от терапията общо намалее, тъй като многократното инхалиране при тежки астматични пристъпи не трябва да забавя началото на друго важно лечение. При настъпване на остро влошаване терапията трябва да се допълни с перорални кортикостероиди с кратко действие.

Понижената чернодробна функция може да окаже влияние върху елиминиране на budesonide.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са известни клинично значими взаимодействия с лекарства, които се използват за лечение на астма.

При едновременно приложение ketoconazole 200 mg веднъж дневно е увеличил плазмените концентрации на перорално приложен budesonide (3 mg еднократна доза) средно шест пъти. Когато ketoconazole е бил приложен 12 часа след budesonide, концентрацията се е увеличила средно три пъти. Липсва



информация за инхалаторно приложен budesonide, но и в този случай се очаква голямо увеличение на плазмените нива. Тъй като липсват данни, които да позволят да се направят предложения за дозиране, тази комбинация трябва да се избягва. Ако това не е възможно, интервалът между приемите на ketosonazole и budesonide трябва да бъдат колкото е възможно по-дълги. Трябва да се обмисли и намаление на дозата на budesonide. Други мощни инхибитори на CYP3A4, напр. itrakonazole вероятно също предизвикват подчертано увеличение на плазмените нива на budesonide.

4.6 Бременност и кърмене

Данните от приблизително 2000 бременности не са разкрили повишен риск от малформации в резултат на лечението с budesonide. Изследванията при животни са показали, че глюкокортикоидите могат да индуцират малформации (виж 5.3), но се счита, че това няма значение за човека в препоръчаната дозировка.

Проучванията върху животни също идентифицираха връзката между ексцесивните пренатални глюкокортикоиди и повишените рискове от интраутеринна ретардация на растежа, сърдечносъдовата болест при възрастни и перманентните промени в гъстотата на глюкокортикоидните рецептори, невротрансмитерния обмен и поведение при експозиции под тератогенната доза.

По време на бременност целта трябва да бъде прилагането на най-ниската ефективна доза на budesonide, като се има предвид риска от влошаване на астмата.

Лактация

Budesonide се екскретира с кърмата. Въпреки това не се очаква приемът на Pulmicort суспензия за пулверизиране в терапевтични дози да окаже влияние върху кърмачето. Pulmicort суспензия за пулверизиране може да се използва по време на кърмене.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа на машини

Пулмикорт суспензия за пулверизиране не влияе върху способността за шофиране и работа на машини.

4.8 Нежелани ефекти

Може да се очаква, че до 10% от лекуваните пациенти ще получат локални нежелани ефекти.

Чести (> 1/100)	Дихателни пътища:	Candida инфекции на орофаринкса, умерено дразнене в гърлото, кашлица, дрезгав глас
-----------------	-------------------	--

Редки (< 1/1000)	Общи:	Ангиоедем
------------------	-------	-----------



ЦНС	Нервност, неспокойство, депресия, разстройства на поведението
Кожа:	Уртикария, обрив, контактен дерматит, кръвонасядане
Дихателни пътища:	Бронхоспазъм

Поради риска от инфекции, причинени от *Candida* в орофаринкса, пациентът трябва да изплаква устата си с вода след всяко впръскване.

В отделни случаи може да възникнат симптоми и признаци на системни глюкокортикоидни ефекти, включително надбъбречна хипофункция.

Съобщава се за дразнене на кожата на лицето в някои случаи, когато е използвана маска. За да се предотврати това, когато се използва маска, лицето трябва да се измива.

4.9 Предозиране

Остро предозиране с Пулмикорт суспензия за пулверизиране, дори в ексцесивни дози, не би трябвало да е клиничен проблем. Ако той се използва хронично във високи дози, може да възникнат системни глюкокортикоидни ефекти, като засилени кортизолови ефекти и подтискане на надбъбречната функция.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

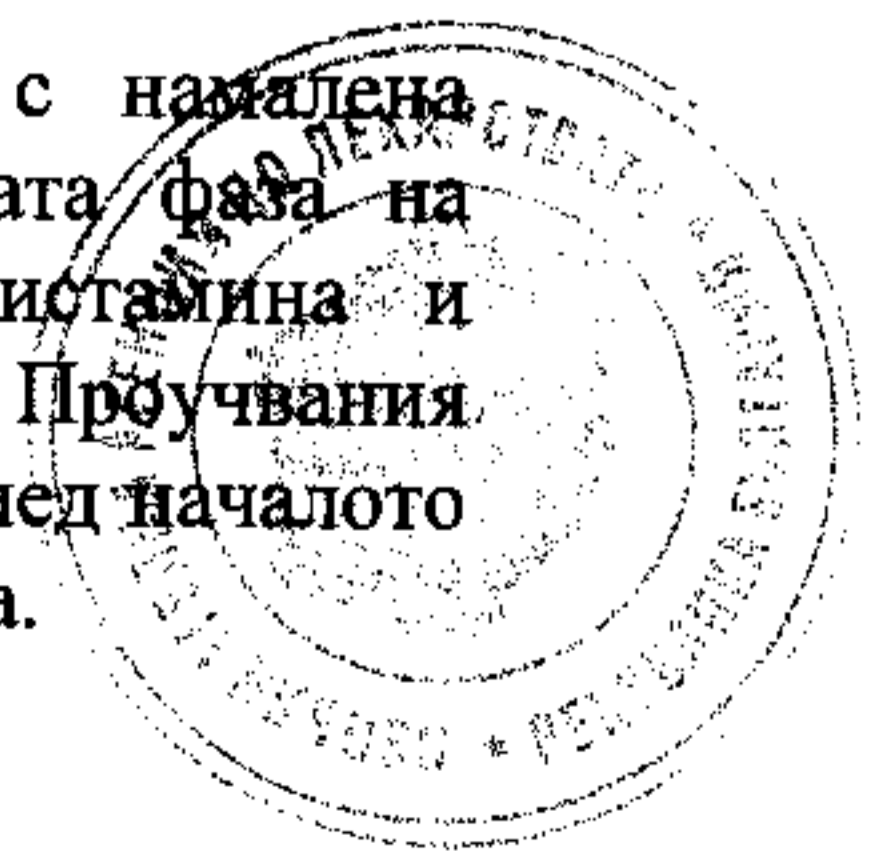
Фармакотерапевтична група: инхалационни лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища.

АТС код: R03B A02

Будезонид е глюкокортикостероид с висока локална противовъзпалителна активност.

Точният механизъм на действие на глюкокортикоидите при лечението на астмата не е напълно изяснен. Вероятно противовъзпалителни ефекти като инхибиране на освобождаването на медиатори на възпалението и инхибиране на цитокин-медиацията имунен отговор са от значение. Активността на budesonide, измерена като афинитет към глюкокортикоидните рецептори, е приблизително 15 пъти по-висока от тази на prednisolone.

Budesonide има противовъзпалителни ефекти, проявяващи се с намалена бронхиална обструкция както през ранната, така и през късната фаза на алергичната реакция. Budesonide намалява активността на хистамина и метахолина в дихателните пътища на хиперреактивните пациенти. Проучвания са показали, че колкото по-рано се започне лечение с budesonide след началото на астмата, толкова по-добра белодробна функция може да се очаква.



Проучванията при здрави доброволци с Pulmicort Turbuhaler показаха дозозависими ефекти върху плазмения и уринен кортизол. В препоръчаните дози, Pulmicort Turbuhaler причинява значително по-малък ефект върху надбъбречната функция отколкото преднизон 10 mg, както се вижда от АСТН тестовете.

В препоръчаните дози Pulmicort не причинява клинично значими промени в базалните плазмени нива на кортизола или в отговора на стимулиране с АСТН. При здрави доброволци обаче е наблюдавано дозозависимо потискане на кортизола в плазмата и урината след краткотрайно приложение.

При деца над 3-годишна възраст не са отбелязани системни ефекти при дози до 400 микрограма дневно. В границите 400-800 микрограма дневно може да се появят биохимични признаци на системен ефект. При дневни дози над 800 микрограма такива признаци са чести. Тази информация се отнася за Pulmicort, прилаган инхалаторно като спрей за инхалиране и прах за инхалиране.

Самата астма, както и инхалаторните кортикостероиди, може да забави растежа. Проучвания при деца и младежи, лекувани с budesonide продължително (до 11 години), показват обаче, че пациентите може да достигнат очакваната височина за възрастни.

Инхалаторната терапия с budesonide е ефективна за профилактика на астма при физическо усилие.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Инхалираният budesonide бързо се резорбира. Максималната плазмена концентрация се достига до 60 минути след началото на пулверизирането и е приблизително 4 pmol/litre след доза от 2 mg. При възрастни белодробното разпределение на буденозид, приет през небулизатор е приблизително 15% от номиналната доза. Системната наличност, след инхалация през джет небулизатор е също приблизително 15% от номиналната доза, от която малка фракция идва от погълнатото лекарство.

Разпределение и метаболизъм

Свързването с плазмените протеини е приблизително 90%. Обемът на разпределение е приблизително 3 l/kg.

Budesonide се подлага на изразен (~90%) метаболизъм при първо преминаване през черния дроб до метаболити с ниска глюкокортикоидна активност. Глюкокортикоидната активност на основните метаболити 6 β -hydroxybudesonide и 16 α -hydroxyprednisolone е под 1% от тази на budesonide.

Елиминиране

Budesonide се елиминира посредством метаболизиране, което се катализира предимно от ензимите CYP3A4. Метаболитите се екскретират в урината в непроменена или конюгирана форма. Само незначителни количества непроменен budesonide се откриват в урината. Budesonide има висок системен



клирънс (приблизително 1,2 l/min) и времето на полуелиминиране от плазмата след интравенозно приложение е средно 4 часа. Фармакокинетиката на budesonide е пропорционална на дозата при дози с клинично значение.

Деца:

При деца на възраст 4-6 години, болни от астма, максималната плазмена концентрация се достига за 20 минути след началото на инхалацията и е приблизително 2.4 pmol/L след доза от 1 mg. При 4-6 годишни астматици белодробното разпределение на буденозид, приет през инхалатор е 6% от номиналната доза, а системната наличност на буденозид след инхалация през джет-небулизатор (Pari LC Jet Plus with Pari Master compressor) е приблизително 6% от номиналната доза. Буденозид има системен клирънс от приблизително 0.5 L/min при 4-6 годишни деца с астма. Клирънсът при децата на килограм телесна маса е с 50% по-голям отколкото при възрастни. Терминалният полу-живот на буденозид след инхалация е приблизително 2 часа при деца астматици. Той е приблизително същия както при здрави възрастни.

Експозицията (C_{max} и AUC) на буденозид след приложение на единична доза от 1mg чрез инхалация за 4-6 годишни деца е сравнима с тази при здрави възрастни получили същата доза през същата инхалационна система.

Фармакокинетиката на budesonide при пациенти с увредена бъбречна функция е неизвестна. Експозицията на budesonide може да се увеличи при пациенти с чернодробно заболяване.

5.3 Преклинични данни за безопасност

При токсикологични изследвания budesonide е предизвикал само глюкокортикоидни ефекти.

Budesonide не е показал генотоксични ефекти.

При проучвания върху репродукцията при животни, кортикостероидите какъвто е будезонид показват индуциране на малформации (палатосхизис, скелетни малформации). Въпреки това, тези експериментални резултати изглежда не се отнасят за хората при препоръчаните дози.

6. Фармацевтични особености

6.1 Помощни вещества

Динатриев едетат
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Безводна лимонова киселина
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости



Pulmicort суспензия за пулверизиране не трябва да се смесва с други лекарства освен тези посочени в 6.6.

6.3 Срок на годност

24 месеца след производството, ако еднократните дозови единици се съхраняват в неотворени бликове от фолио. Еднократните дозови единици, които се съхраняват в отворен блик, трябва да се използват до 3 месеца. Съдържанието на отворена еднократна дозова единица трябва да се използва до 12 часа.

Отбележете, че дори само 1 ml да е бил използван, останалият обем е нестерилен.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 30⁰C. Не трябва да се замразява.

Еднократните дозови единици трябва да се съхраняват в изправено положение, за да се предотврати седиментацията на суспензията. След отваряне на блика еднократните дозови единици трябва да бъдат съхранявани в запечатан блик. Чувствителен към светлина.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Pulmicort суспензия за пулверизиране се опакова в еднократни дозови единици, направени от полиетилен с ниска плътност. Еднократните дозови единици се опаковат по пет в блик от алуминиево фолио. Всяка еднократна дозова единица съдържа 2 ml суспензия. При концентрациите от 0,25 mg/ml има линия, показваща 1 ml, когато еднократната дозова единица се държи с дъното нагоре.

6.6 Инструкции за употреба и работа с продукта

Небулизираната суспензия от Pulmicort може да бъде смесена с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) и/или с небулизаторни разтвори съдържащи terbutaline, salbutamol, fenoterol, acetylcystein, sodium cromoglycate или ipratropium bromide. Сместа трябва да се използва до 30 минути.

Pulmicort суспензия за небулизиране се инхалира с помощта на пулверизатор, снабден с наконечник, или с подходяща маска.

Не трябва да се използват ултразвукови пулверизатори, тъй като те доставят много ниска доза budesonide на пациента.

Пулверизаторът и компресорът (пропелиращото устройство) трябва да се настройат така, че преобладаващата част от капките на течността да са в границите от 3 до 5 micrometres.

Едно проучване in-vitro е показало, че пулверизатори от типа Pari Inhalerboy, Pari Master и Aiolos доставят сравними дози на budesonide.

Количеството budesonide, доставено на пациента, варира между 11 и 22% от количеството, вложено в пулверизатора, и зависи от фактори като:

- време за небулизиране
- обем
- техническа работа на компресора (пропелиращото устройство) и пулверизатора
- дихателен обем на пациента
- употребата на маска или наконечник



Скоростта на въздушния поток през пулверизатора също е важна. За да се получи максимална налична доза budesonide, е необходима скорост на потока от 5-8 l/min. Пълният обем трябва да бъде 2-4 ml.

Максимална налична доза при малки деца се постига чрез употреба на плътно прилепваща към лицето маска.

Еднократната дозова единица трябва внимателно да се разклати преди да се отвори.

Камерата на пулверизатора трябва да се почиства след всяко приложение. Камерата и наконечникът се измиват с топла чешмяна вода, като се използва мек детергент.

Камерата се изплаква обилно, изсушава се и се свързва с компресора или отвора за въздух. Виж също и инструкциите за употреба на производителя на пулверизатора.

7. Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Швеция

8. Номер на разрешението за употреба

20030028

9. Дата на първо разрешение за употреба/подновяване на разрешението

2003-01-20

10. Дата на актуализиране на текста

2009-02-25

