

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BDS N, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

BDS N, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

BDS N, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

BDS N, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

Każda ampułka 2 ml zawiesiny zawiera 0,25 mg budezonidu.

BDS N, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

Każda ampułka 2 ml zawiesiny zawiera 0,5 mg budezonidu.

BDS N, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

Każda ampułka 2 ml zawiesiny zawiera 1 mg budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.

Biała lub biaława zawiesina do nebulizacji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BDS N jest stosowany w leczeniu:

- astmy, gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych jest niewłaściwe,
- zespołu krup - ostrego zapalenia krtani, tchawicy, oskrzeli - niezależnie od etiologii, wiążącego się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącego do zaburzeń oddychania,
- zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), gdy stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest uzasadnione.

Produkt leczniczy BDS N NIE jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia objawów ostrego napadu astmy lub stanu astmatycznego i bezdechu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

Dawkowanie produktu BDS N należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki niezbędnej do utrzymania właściwej kontroli astmy. Dawkę dobową należy podzielić na dwie dawki na dobę (podawane rano i wieczorem). W przypadku niewystarczającej skuteczności dawkę dobową można podzielić na 3 lub 4 pojedyncze dawki.

W przypadku, gdy konieczne jest zwiększenie działania terapeutycznego, szczególnie u tych pacjentów, u których nie występuje obfite wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu BDS N, niż stosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidami doustnymi, ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych.

Rozpoczęcie leczenia

W przypadku rozpoczęcia leczenia w okresach występowania ciężkiej astmy oraz w czasie zmniejszania dawki lub odstawiania doustnych glikokortykosteroidów, zalecana dawka początkowa budesonidu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca powinna być ustalona indywidualnie i powinna być najmniejszą dawką zapewniającą, że objawy u pacjenta nie występują. Produkt BDS N jest przeznaczony do długotrwałego leczenia astmy.

Maksymalna dawka dobową

Stosowanie maksymalnej dawki dobowej (2 mg budesonidu) u niemowląt w wieku powyżej 6 miesięcy i u dzieci w wieku poniżej 12 lat powinno być brane pod uwagę tylko u dzieci z ciężką astmą i w ograniczonym okresie.

Zalecane dawki są następujące:

Tabela 1

	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca	Maksymalna dawka dobową
Niemowlęta (w wieku 6 miesięcy do 23 miesięcy) oraz Dzieci (w wieku 2 lat do 11 lat)	0,5 – 1 mg budesonidu dwa razy na dobę	0,25 – 0,5 mg budesonidu dwa razy na dobę	2 mg budesonidu
Młodzież (w wieku 12 lat do 17 lat) oraz Dorośli	1 – 2 mg budesonidu dwa razy na dobę	0,5 – 1 mg budesonidu dwa razy na dobę	4 mg budesonidu

Tabela 2 Stosunek objętości do dawki produktu BDS N

Objętość produktu BDS N, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji	Dawka w mg
2 ml	0,25 mg
4 ml	0,5 mg
6 ml	0,75 mg

Objętość produktu BDS N, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji	Dawka w mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Objętość produktu BDS N, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji	Dawka w mg
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

W przypadku dawek, których nie można podać korzystając z tego produktu leczniczego, dostępne są produkty o innej mocy.

Pacjenci leczeni za pomocą doustnych glikokortykosteroidów

Podczas zmiany leczenia z doustnych steroidów na leczenie produktem BDS N, pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Przez około 10 dni podaje się dużą dawkę produktu BDS N jednocześnie z poprzednio stosowanym doustnym lekiem steroidowym. Następnie dawkę doustnego steroidu należy stopniowo zmniejszać (na przykład o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki skutecznej. Aby uzyskać dodatkowe informacje odnośnie przerywania stosowania doustnych kortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Zespół krupu

Zazwyczaj stosowana dawka produktu BDS N u niemowląt i dzieci z zespołem krupu wynosi 2 mg. Tę dawkę stosuje się w całości lub można podzielić ją na dwie dawki po 1 mg i podać je w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

POChP

Pacjenci powinni być leczeni dawkami od 1 mg do 2 mg produktu BDS N na dobę. Produkt należy podawać w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin aż do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących stosowania budezonidu w postaci wziewnej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Ponieważ budezonid jest wydalany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego, u pacjentów z ciężką marskością wątroby po podaniu doustnym może wystąpić jego zwiększone stężenie w surowicy.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu BDS N

Aby zastosować wziewnie produkt BDS N w postaci zawiesiny do nebulizacji należy posiadać zestaw do inhalacji składający się z nebulizatora ze sprężarką powietrza. Produkt BDS N w postaci zawiesiny do nebulizacji powinien być podawany przez nebulizator (PARI LC PLUS) ze sprężarką powietrza (PARI Boy SX) wyposażony w ustnik lub w odpowiednią maskę na twarz (maskę PARI Baby z opaską PARI Baby). Nebulizator powinien być połączony ze sprężarką powietrza o przepływie powietrza wynoszącym od 6 do 8 l/min., i objętości napełnienia wynoszącej od 2 do 6 ml. Czas inhalacji i podana dawka są zależne od objętości oddechowej pacjenta i objętości napełniania. Brak dostępnych informacji odnośnie inhalacji płuc i dostarczonej dawki w zestawach do inhalacji, które nie były badane w rozwojowych programach stosowania produktu; zastosowanie alternatywnego niebadanego zestawu do inhalacji może zmieniać dostarczaną ilość substancji czynnej do płuc, co z kolei może zmienić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu i skutkować koniecznością dostosowania dawki.

Ampułkę należy oddzielić od paska, energicznie wstrząsać nią przez 30 sekund i otworzyć przez przekręcenie skrzydełka w górnej części ampułki. Zawartość ampułki należy wycisnąć do komory nebulizatora. Opróżnioną ampułkę należy wyrzucić i wymienić górną część pojemnika nebulizatora.

Aby uzyskać więcej informacji odnośnie rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6. Zawiesinę, która nie została zużyta, należy niezwłocznie usunąć.

Pacjenta należy poinstruować odnośnie prawidłowego stosowania produktu BDS N. Dzieci powinny stosować produkt BDS N wyłącznie pod nadzorem osób dorosłych.

Ważne jest, żeby poinstruować pacjenta:

- aby starannie przeczytał instrukcję obsługi zestawu do inhalacji, która jest zamieszczona w opakowaniu razem z każdym nebulizatorem,
- że nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do nebulizacji produktu BDS N, a zatem nie należy ich używać w tym celu,
- że po inhalacji powinien przepłukać wodą jamę ustną, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła,
- aby po użyciu maski na twarz przemył twarz wodą w celu uniknięcia podrażnienia skóry twarzy,
- aby we właściwy sposób umył i utrzymywał nebulizator zgodnie z instrukcją producenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budezonid nie jest wskazany do szybkiego łagodzenia ostrych epizodów astmy, gdy wymagane jest zastosowanie wziewnych, krótko działających leków rozszerzających oskrzela.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Pacjenci niestosujący steroidów: działanie lecznicze zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 10 dni.

U pacjentów, u których występuje nadmierne wydzielanie śluzu w oskrzelach można na początku podawać dodatkowo przez krótki okres (około 2 tygodni) doustne kortykosteroidy. Po zakończeniu leczenia lekiem doustnym, podawanie samego produktu BDS N powinno być wystarczające.

Pacjenci stosujący steroidy: przed rozpoczęciem zmiany leczenia doustnym kortykosteroidem na leczenie produktem BDS N, pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie.

Następnie, podczas rozpoczynania leczenia wziewnym steroidem należy stopniowo zmniejszać dawkę steroidu doustnego (na przykład o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki skutecznej.

Na ogół w czasie zmiany leczenia doustnego na produkt BDS N, ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidu będzie słabsze, co może powodować występowanie objawów alergicznych lub zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz bóle mięśni i stawów. Należy wówczas zastosować odpowiednie leczenie tych objawów. W rzadkich przypadkach, wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty, może wskazywać na niewystarczające działanie glikokortykosteroidów. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych.

Tak jak podczas stosowania innych leków wziewnych, po podaniu produktu BDS N może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu dawki produktu. Gdy takie objawy wystąpią, należy niezwłocznie przerwać leczenie budezonidem w postaci wziewnej i ponownie ocenić sposób leczenia pacjenta i jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów lub długotrwałe leczenie wziewnymi kortykosteroidami w największej zalecanej dawce, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów tych, kiedy są narażeni na ciężkie sytuacje stresowe mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności kory nadnerczy. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów w okresach stresu lub podczas planowanych zabiegów chirurgicznych.

Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów wziewnych mogą wystąpić szczególnie w przypadku przyjmowania dużych dawek przez dłuższy okres. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze niż w przypadku stosowania kortykosteroidów doustnych. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra oraz rzadziej objawy psychiczne lub zaburzenia zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). W związku z tym ważne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP przyjmujących wziewne kortykosteroidy obserwowano zwiększenie przypadków występowania zapalenia płuc, które wymagało hospitalizacji. Istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku zachorowania na zapalenie płuc związanym ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie obserwowano tego we wszystkich prowadzonych badaniach.

Brak jest ostatecznych dowodów klinicznych na różnice w zwiększaniu ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w grupie wziewnych kortykosteroidów.

Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów z POChP w kierunku rozwoju zapalenia płuc, ponieważ kliniczne objawy tej choroby mogą maskować objawy zaostrzenia POChP.

Czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z POChP są: palenie, podeszły wiek, niski indeks masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Wpływ na wzrost

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu u dzieci długotrwale leczonych wziewnymi kortykosteroidami. W przypadku spowolnienia wzrostu należy ponownie zweryfikować sposób leczenia w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidu wziewnego, jeżeli jest to możliwe, do najmniejszej dawki skutecznej, która zapewni skuteczną kontrolę astmy. Należy starannie oceniać korzyści wynikające z leczenia kortykosteroidami i możliwe ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do pulmonologa dziecięcego.

Produkt leczniczy BDS N nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia ostrych napadów astmy, w których wymagane jest podanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. W przypadku, gdy u pacjenta krótko działający lek rozszerzający oskrzela okaże się nieskuteczny lub konieczne będzie zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji, pacjent powinien zwrócić się do lekarza. W takiej sytuacji należy rozważyć zmianę leczenia, np. poprzez zwiększenie dawek budezonidu w postaci wziewnej lub wprowadzenie do leczenia długo działającego beta-mimetyku, lub okresowe zastosowanie doustnego glikokortykosteroidu.

Oslabiona czynność wątroby wpływa na eliminację kortykosteroidów powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki budezonidu u pacjentów z marskością wątroby był podobny do występującego u pacjentów zdrowych. Po zastosowaniu doustnym, dostępność ogólnoustrojowa budezonidu zwiększała się z powodu osłabionej czynności wątroby w wyniku zmniejszonego metabolizmu pierwszego przejścia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do podawania produktu BDS N nie jest znane, gdyż brak jest danych dotyczących budezonidu wziewnego. Należy jednak oczekiwać zwiększonego stężenia w osoczu i w związku z tym, zwiększonego ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Badania *in vivo* wykazały, iż doustne podanie ketokonazolu i itakonazolu (znanych inhibitorów

aktywności CYP3A4 w wątrobie i błonie śluzowej jelit) powoduje zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na budezonid. Należy unikać jednoczesnego podawania budezonidu z ketokonazolem, itrakonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podawaniem wchodzących w interakcje leków powinna być jak najdłuższa. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

W czasie leczenia wziewnymi kortykosteroidami może wystąpić kandydoza jamy ustnej. Może być konieczne leczenie tego zakażenia odpowiednimi lekami przeciwgrzybiczymi, a u niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie terapii (patrz również punkt 4.8).

Zaburzenia widzenia

Po podaniu ogólnie lub miejscowo działających kortykosteroidów zgłaszano zaburzenia widzenia. Jeżeli u pacjenta występują objawy, takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie pacjenta do okulisty w celu zdiagnozowania możliwych przyczyn, które mogą być następujące: zaćma, jaskra albo rzadkie choroby, takie jak centralna retinopatia surowicza środkowa (central serous chorioretinopathy – CSCR), które były zgłaszane po zastosowaniu ogólnie lub miejscowo działających kortykosteroidów.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy BDS N zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą zatem zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid, (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). Ponieważ nie ma danych umożliwiających dostosowanie dawek, należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między przyjmowaniem poszczególnych leków powinna być możliwie jak najdłuższa, a ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu. Inne silne inhibitory CYP3A4 prawdopodobnie również będą znacząco zwiększać stężenie budezonidu w osoczu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji po dużej dawce budezonidu w postaci wziewnej wskazują, że może wystąpić znaczne zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu (około czterokrotne), jeżeli itrakonazol w dawce 200 mg na dobę jest jednocześnie podany z budezonidem w postaci wziewnej (w pojedynczej dawce wynoszącej 1000 µg).

Zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie kortykosteroidów było obserwowane u kobiet leczonych estrogenami i steroidami antykoncepcyjnymi. Nie obserwowano takiego działania podczas jednoczesnego przyjmowania budezonidu i małych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ze względu na możliwe zahamowanie czynności kory nadnerczy, test stymulacji ACTH wykonywany w celu wykrycia niedoczynności przysadki mózgowej może wykazywać fałszywe wyniki (małe wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych oraz dane zebrane po wprowadzeniu budezonidu w postaci wziewnej do obrotu nie wskazują na to, że jego przyjmowanie w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u płodu lub noworodka. Ważne jest dla płodu i matki, aby w czasie ciąży stosować odpowiednie leczenie astmy. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w czasie ciąży należy rozważyć, czy korzyść z podawania budezonidu dla matki jest większa niż ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiecego. Jednak podczas stosowania terapeutycznych dawek budezonidu nie przewiduje się jakiegokolwiek wpływu takiego leczenia na dziecko karmione piersią. Budezonid może być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci wziewnej (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią powodowało nieistotną ogólnoustrojową ekspozycję na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetyki, szacowana dawka dobową, którą otrzymywało niemowlę, stanowiła 0,3% dawki dobowej u matki po zastosowaniu obu powyższych dawek budezonidu, a średnie stężenie w osoczu u dzieci szacowano na poziomie 1/600 stężenia występującego w osoczu matki, zakładając całkowitą biodostępność przyjętego doustnego leku u dziecka. Stężenia budezonidu w próbkach osocza dzieci były poniżej granicy oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu podawanego wziewnie oraz faktu, że właściwości farmakokinetyczne budezonidu są liniowe w zakresie dawek leczniczych po podaniu donosowym, wziewnym, doustnym lub doodbytniczym, przewidywana ekspozycja na budezonid u karmionego piersią dziecka jest mała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Budezonid nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 3 zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane są wymienione w zależności od częstości, przy czym występujące najczęściej są podane na początku. Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych może być związane z wiekiem, czynnością nerek i stanem pacjenta.

Tabela 3 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości**, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu***
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drżenie
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja ^{\$} Niepokój
	Rzadko	Zmiany zachowania (głównie u dzieci) Nerwowość
	Nieznana	Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Lęk ^{\$\$} Agresja
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma ^{\$} Niewyraźne widzenie (patrz również punkt 4.4)
	Nieznana	Jaskra
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej śródpiersia	Często	Kaszel Chrypka Podrażnienie gardła
	Rzadko	Skurcz oskrzeli Dysfonia Chrypka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcz mięśni

* rzadko u dzieci

** odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych; podrażnienie skóry twarzy, patrz poniżej

*** dotyczy dzieci i młodzieży, patrz poniżej

\$ odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych; zaćma, patrz poniżej

\$\$ odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych; lęk i depresja, patrz poniżej

Rzadko, podczas stosowania glikokortykosteroidów podawanych drogą wziewną mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe takie jak w przypadku ogólnego stosowania glikokortykosteroidów. Jest to prawdopodobnie zależne od dawki, czasu ekspozycji jednoczesnego lub wcześniejszego podawania kortykosteroidów i indywidualnej wrażliwości pacjenta,

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* jamy ustnej i gardła spowodowane jest osadzeniem się leku. Należy poinformować pacjenta, że płukanie jamy ustnej wodą po każdej inhalacji zminimalizuje ryzyko jego wystąpienia.

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, rzadko może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Podrażnienie skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości, wystąpiło w niektórych przypadkach po zastosowaniu inhalatora z maską na twarz. Aby zapobiec podrażnieniu, po użyciu maski na twarz skórę twarzy należy umyć wodą.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których leczenie rozpoczęto kortykosteroidami wziewnymi. Jednak ważona ocena 8 analizowanych badań klinicznych z udziałem 4643 pacjentów z POChP leczonych budezonidem i 3643 pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonych bez zastosowania wziewnych kortykosteroidów nie wykazała zwiększonego ryzyka zapalenia płuc. Wyniki z pierwszych 7 z 8 badań klinicznych zostały opublikowane w postaci metaanalizy.

W badaniach kontrolowanych placebo odnotowano niezbyt częste występowanie zaćmy u pacjentów otrzymujących placebo.

Lęk i depresja

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem 13119 pacjentów przyjmujących budezonid drogą wziewną i 7278 pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania lęku u pacjentów przyjmujących budezonid i placebo wynosiła odpowiednio 0,52% i 0,63%; częstość występowania depresji wynosiła odpowiednio 0,67% i 1,15%.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, należy kontrolować wzrost, jak opisano w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Nie należy spodziewać się, aby ostre przedawkowanie budezonidu, nawet w wyniku zastosowania dużych dawek, miało znaczenie kliniczne. Nie jest znana ostra toksyczność budezonidu. W przypadku krótkotrwałego przedawkowania występuje zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. W przypadku długotrwałego stosowania bardzo dużych dawek możliwe jest wystąpienie zaniku kory nadnerczy. Można wykryć oznaki działania glikokortykosteroidów. Może wystąpić zaburzenie adaptacji do stresu.

Leczenie przedawkowania

W przypadku przewlekłego przedawkowania nie ma konieczności podejmowania szczególnych działań doraźnych. W przypadku, gdy kontynuowane jest leczenie wziewne za pomocą produktu BDS N w zalecanych dawkach, prawidłowa czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza powinna powrócić samoistnie w ciągu 1–2 dni.

W sytuacjach stresowych może być wymagana „osłona kortykosteroidowa”, np. podanie dużej dawki hydrokortyzonu.

W przypadku zaniku kory nadnerczy, należy uznać, że stan kliniczny pacjenta zależy od podawanych steroidów i należy zastosować odpowiednią dawkę podtrzymującą kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym.

Produkt BDS N zawiera roztwór 0,1 mg/ml disodu edetynianu, który w stężeniu większym niż 1,2 mg/ml powodował skurczu oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, glikokortykosteroidy, kod ATC: R03B A02.

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie kortykosteroidowe i działającym przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwwysiękowo i przeciwobrzękowo, z mniejszą częstością występowania i ciężkością działań niepożądanych niż w przypadku stosowania kortykosteroidów doustnych. Z powodu tych cech charakterystycznych można uzyskać następujące działania na drogi oddechowe:

1. Hamowanie tworzenia, gromadzenia i uwalniania mediatorów z komórek tucznych, granulocytów zasadochłonnych i makrofagów.
2. Zmniejszenie nadmiernej wrażliwości oskrzeli na bodźce egzogenne.
3. Hamowanie bodźców cholinergicznym, które prowadzi do zmniejszenia wytwarzania wydzieliny.
4. Uszczelnianie błony nabłonka i śródbłonka.
5. Zmniejszenie objawów zapalenia (obrzęk, naciek komórkowy).
6. Zwiększenie skuteczności beta-2-sympatykomimetyków (działanie permisywne).

Uważa się, że indukcja specyficznych białek, np. makrokortyny, stanowi swoisty mechanizm działania budezonidu. Biosynteza tych białek potrzebuje czasu, co wyjaśnia opóźnione wystąpienie pełnej skuteczności budezonidu.

Makrokortyna działa poprzez hamowanie enzymu fosfolipazy A2 w procesie przemiany kwasu arachidonowego i zapobiega syntezie mediatorów procesów zapalnych, takich jak leukotrieny. Na ogół nawet w przypadku długotrwałego stosowania nie przewiduje się wystąpienia istotnych klinicznie ogólnoustrojowych działań niepożądanych ze względu na szybko przebiegający w wątrobie metabolizm nieumyślnie spożytego lub wstrzykniętego budezonidu.

Podczas długotrwałego stosowania nie zaobserwowano zaniku błony śluzowej oskrzeli.

Badania budezonidu przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały zależny od dawki wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i w moczu. W zalecanych dawkach budezonid w postaci proszku podawanego za pomocą nebulizatora Turbuhaler powodował znacznie mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w badaniach z ACTH.

Miejscowe działanie przeciwzapalne

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne, takie jak hamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej i hamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z astmą, porównującym budezonid w postaci wziewnej i doustnej w podawanych dawkach obliczonych tak, aby biodostępność ogólnoustrojowa była podobna, wykazano statystycznie znaczącą skuteczność budezonidu w postaci wziewnej, a nie doustnej, w porównaniu z placebo. W związku z tym, działanie lecznicze standardowych dawek budezonidu w postaci wziewnej może być w dużym stopniu wyjaśnione przez jego bezpośrednie działanie na układ oddechowy.

W badaniu prowokacyjnym wykazano, że wcześniejsze podawanie budezonidu przez cztery tygodnie powoduje mniejsze zwężenie oskrzeli w natychmiastowych, jak i opóźnionych reakcjach astmatycznych.

Początek działania leku

Po pojedynczej dawce budezonidu w postaci wziewnej, podanej za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc występuje w ciągu kilku godzin. Wykazano, że po zastosowaniu leczniczym inhalowanego doustnie budezonidu podanego za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc występuje w ciągu dwóch dni od rozpoczęcia leczenia, chociaż maksymalne działanie może wystąpić dopiero po czterech tygodniach.

Reaktywność dróg oddechowych

Wykazano, że budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli.

Astma wywołana wysiłkiem

Leczenie za pomocą budezonidu w postaci wziewnej jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywołanym przez wysiłek w kontekście przewlekłego leczenia. U nadreaktywnych pacjentów budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę.

Wzrost

Obserwuje się początkowo niewielkie, ale na ogół przemijające zmniejszenie wzrostu (o około 1 cm), które zazwyczaj występuje w pierwszym roku leczenia. Dane z długotrwałych badań klinicznych sugerują, że dzieci i młodzież leczone budezonidem w postaci wziewnej w wieku dorosłym osiągały ostatecznie swój przewidywany wzrost docelowy. Jednak w długotrwałym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, w którym dawka budezonidu na ogół nie była stopniowo zmniejszana do najmniejszej dawki skutecznej, dzieci i młodzież leczone budezonidem w postaci wziewnej były średnio o 1,2 cm niższe w wieku dorosłym niż osoby losowo przypisane do grupy placebo. Aby uzyskać więcej informacji odnośnie stopniowego zmniejszania dawki do najmniejszej skutecznej oraz monitorowania wzrostu u dzieci, patrz punkt 4.4.

Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu

W badaniach budezonidu w postaci proszku do inhalacji stosowanego przez zdrowych ochotników zaobserwowano zależną od dawki zmianę stężenia kortyzolu w osoczu i w moczu. Budezonid w postaci proszku do inhalacji stosowany w zalecanych dawkach wywiera znacząco mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w badaniu ACTH.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne - astma

Skuteczność budezonidu oceniano w dużej liczbie badań klinicznych i wykazano, że jest skuteczny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci po podaniu raz lub dwa razy na dobę w leczeniu profilaktycznym przewlekłej astmy. Poniżej przedstawiono niektóre przykłady tych reprezentatywnych badań.

Badania kliniczne – zespół krup

Budezonid był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z zespołem krup. Poniżej przedstawiono przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie stosowania budezonidu w leczeniu dzieci z zespołem krup.

Skuteczność u dzieci z zespołem krup o przebiegu łagodnym

U 87 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 9 lat) przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem zespołu krup przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo w celu określenia, czy budezonid łagodzi objawy zespołu krup w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę budezonidu (2 mg) lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano budezonid w dawce 1 mg lub placebo.

Budezonid spowodował statystycznie zmienną poprawę punktacji objawów zespołu krupy po 12 i po 24 godzinach od podania oraz po 2 godzinach od podania u pacjentów z początkową oceną objawów zespołu krupy wynoszącą powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie czasu hospitalizacji o 33%.

Skuteczność u dzieci z zespołem krupy o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo porównywano skuteczność budezonidu i placebo w leczeniu zespołu krupy u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat) przyjętych do szpitala z powodu zespołu krupy. Pacjenci otrzymywali budezonid w dawce 2 mg lub placebo co 12 godzin przez okres nie dłuższy niż 36 godzin lub do momentu wypisania ze szpitala. Łączna punktacja objawów zespołu krupy została oceniona po upływie 0, 2, 6, 12, 24, 36 i 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa stosująca budezonid, jak i grupa otrzymująca placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach od podania leku punktacja objawów zespołu krupy w grupie otrzymującej budezonid uległa statystycznie znamiennej poprawie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i ta poprawa w porównaniu do grupy otrzymującej placebo była podobna po 12 oraz po 24 godzinach.

Charakterystyka aerozolu

Tabela 4 Dane dotyczące charakterystyki aerozolu dla produktu leczniczego BDS N podanego za pomocą PARI LC Plus¹

Parametr użytkowy	BDS N 0,125 mg/ml			BDS N 0,25 mg/ml		BDS N 0,5 mg/ml
	noworodek	niemowlę	dziecko	niemowlę	dziecko	dorosły
Całkowita ilość dostarczonego leku [µg ± odchylenie standardowe]	13,4±0,2	19,4±0,2	48,7±0,2	44,2±0,3	81,0±0,5	267,8 ± 2,5
Szybkość dostarczania leku [µg/min ± odchylenie standardowe]	1,5±0,1	2,8±0,1	6,5±0,1	6,5±0,1	12,0±0,1	39,8 ± 0,3
Masa cząstek drobnych < 5 µm [mg ± odchylenie standardowe]²	42,7±1,6			83,0±0,6		166,7 ± 0,4

¹połączony ze sprężarką powietrza PARI Boy SX

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa dostępność budezonidu po podaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi w przybliżeniu 15% dawki nominalnej i 40% do 70% dawki dostarczonej pacjentowi. Niewielka ilość leku dostępna ogólnoustrojowo pochodzi z połkniętej części leku. Po podaniu jednorazowej dawki wynoszącej 2 mg maksymalne stężenie leku w osoczu występuje około 10 do 30 minut po rozpoczęciu inhalacji i wynosi w przybliżeniu 4 nmol/l.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3 l/kg masy ciała. Średnio 85 - 90% budezonidu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W wyniku metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej czynności glikokortykosteroidowej. Czynność

glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, obejmujących 6β-hydroksybudezonid i 16α-hydroksyprednizolon, wynosi mniej niż 1% czynności budezonidu. Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, który wchodzi w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalone głównie przez nerki w postaci wolnej lub sprzężonej. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U dorosłych zdrowych ochotników budezonid ma duży klirens układowy (wynoszący około 1,2 l/min.), a średni okres półtrwania budezonidu w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi średnio 2-3 godziny, co wyjaśnia łagodne ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Liniowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

W badaniu klinicznym ketokonazol stosowany dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodował zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu, który był jednocześnie podawany doustnie (pojedyncza dawka 10 mg), średnio 7,8-krotnie. Brak danych dla tej interakcji w odniesieniu do budezonidu stosowanego w postaci inhalacji, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia jego stężenia w osoczu.

Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku 4 - 6 lat ogólnoustrojowy klirens budezonidu wynosi około 0,5 l/min. W przeliczeniu na kilogram masy ciała klirens u dzieci jest w przybliżeniu o 50% większy niż u dorosłych. U dzieci chorych na astmę końcowy okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam, jak okres półtrwania u dorosłych zdrowych ochotników. U dzieci z astmą w wieku 4 - 6 lat ogólnoustrojowa dostępność budezonidu po podaniu produktu Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej i 26% dawki dostarczonej pacjentowi. Ogólnoustrojowa dostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u dorosłych zdrowych ochotników.

Po podaniu dawki 1 mg dzieciom w wieku 4 - 6 lat chorującym na astmę maksymalne stężenie w osoczu występuje około 20 minut po rozpoczęciu inhalacji i wynosi w przybliżeniu 2,4 nmol/l. Ekspozycja na budezonid (C_{max} i AUC) u dzieci w wieku 4 - 6 lat po jednorazowym podaniu dawki 1 mg leku w inhalacji jest porównywalna do ekspozycji obserwowanej u dorosłych zdrowych ochotników, którym podano taką samą dawkę dostarczoną za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność podostra i przewlekła

Budezonid był stosowany u psów i szczurów w postaci inhalacji przez okres 12 miesięcy. Nawet w dawkach 10 – 40 krotnie większych niż dawki lecznicze nie zaobserwowano wystąpienia toksyczności miejscowej w drogach oddechowych.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów w badaniu rakotwórczości nie zostało zweryfikowane w powtórным badaniu, w którym częstość występowania glejaków nie różniła się pomiędzy grupami stosującymi aktywne leczenie (budezonid, prednizolon, acetamid triamcynolonu) i grupami kontrolnymi.

Zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wątrobowokomórkowe) występujące u samców szczurów w pierwszym badaniu rakotwórczości zostały ponownie zaobserwowane w podobnym zakresie w powtórным badaniu z zastosowaniem budezonidu, jak również w odniesieniu do

glikokortykosteroidów. Wyniki te najprawdopodobniej są związane z działaniem receptorowym a zatem są skutkiem działania tej grupy leków.

Dotychczas nie zaobserwowano podobnego działania u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały, że podawanie kortykosteroidów wywołuje wady rozwojowe (np. rozszczepienie podniebienia, deformacje kośćca). Do tej pory nie wyjaśniono znaczenia klinicznego tych wyników. U gryzoni budezonid wykazał działania, które były już znane w przypadku innych glikokortykosteroidów. Jednak w porównaniu z innymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, dla budezonidu były one mniej wyraźne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu saszetki: 3 miesiące.

Okres ważności po rozcieńczeniu produktu leczniczego: przygotowaną zawiesinę należy zużyć w ciągu 30 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z polietylenu o niskiej gęstości [LDPE] zawierająca 2 ml zawiesiny do nebulizacji. Paski zawierające 5 ampułek są pakowane w szczelnie zamknięte saszetki (PET/aluminium/PE).

Wielkość opakowania: 20 ampułek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy BDS N można mieszać z roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonym do wstrzykiwania.

Aby uzyskać informacje dotyczące okresu ważności po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lok.27

01-909 Warszawa

Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BDS N, 0.125 mg/ml: 23588

BDS N, 0.25 mg/ml: 23589

BDS N, 0.5 mg/ml: 23590

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO