

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Pulmicort Respules 0,5 mg/ml suspenzija za nebulizator

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan spremnik od 2 ml sadrži 1 mg budezonida (0,5 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za nebulizator.

Bijela do gotovo bijela suspenzija u plastičnom jednodoznom spremniku.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bronhalna astma. Ovaj farmaceutski oblik je namijenjen bolesnicima koji ne mogu primjenjivati lijek koristeći sprej za inhalaciju ili Turbuhaler.

Vrlo ozbiljan pseudokrup (subglotični laringitis) kada je indicirana hospitalizacija.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Astma

Doziranje Pulmicorta je individualno. U slučaju dnevnih doza do 1 mg, cijela doza se može dati jednokratno. U slučaju većih dnevnih doza, doza se dijeli na dvije primjene na dan. Kod djece, najviša doza (2 mg na dan) bi trebala biti primijenjena samo u slučaju jake astme i tijekom ograničenog perioda.

##### Početna doza:

Odrasli: 1-2 mg na dan.

Djeca od 6 mjeseci i više: 0,25-0,5 mg na dan. Prema potrebi, doza se može povećati na 1 mg na dan.

##### Terapija održavanja:

Doza održavanja mora biti što je moguće niža.

Odrasli: 0,5 – 4 mg na dan. Kod vrlo teških slučajeva doza se može još povećati.

Djeca od 6 mjeseci i više: 0,25-2 mg na dan.

Doza od 0,25 mg ne može se postići ovim lijekom jačine 0,5 mg/ml. Minimalna pojedinačna doza koja se može postići iznosi 0,5 mg (vidjeti tablicu ispod i dio 6.5)

## Tablica doziranja

Doza (mg)	Volumen Pulmicort Respules 0,5 mg/ml suspenzije za nebulizator
0,5	1 ml*
1	2 ml
1,5	3 ml
2	4 ml

\*potrebno je razrijediti do 2 ml s 0,9% otopinom natrijevog klorida ili otopinom za nebulizator, vidjeti dio 6.6.

Nakon jednokratne doze učinak se može očekivati nakon nekoliko sati. Potpuni terapijski učinak se postiže tek nakon nekoliko tjedana liječenja. Liječenje Pulmicortom predstavlja profilaktičku terapiju, bez dokazanog učinka na akutne poremećaje.

U bolesnika kod kojih je potreban pojačan terapijski učinak, općenito se radije preporuča povećanje doze Pulmicorta nego kombinirano liječenje s oralnim kortikosteroidima, zbog manjeg rizika sustavnih nuspojava.

### Bolesnici ovisni o oralnim steroidima:

Pulmicort može omogućiti ukidanje ili značajno smanjenje doze oralnih glukokortikoida uz istodobno održanu kontrolu astme. Pri prijelazu s oralnih steroida na Pulmicort, bolesnik mora biti u relativno stabilnom stanju. Visoka doza Pulmicorta se daje u kombinaciji s prethodno korištenom dozom oralnog steroida tijekom približno 10 dana. Nakon toga, oralna doza mora se postupno smanjivati (npr. za npr. 2,5 mg prednizolona ili ekvivalenta mjesečno) do najniže moguće razine. U mnogo slučajeva, moguće je potpuno zamijeniti primjenu oralnog steroida s Pulmicortom. Za dodatne informacije o ukidanju kortikosteroida, vidjeti dio 4.4.

### Pseudokrup

U dojenčadi i djece sa pseudokrupom uobičajena doza je 2 mg budezonida u obliku kapljica. Ta se doza primjenjuje odjednom ili podijeljena na dvije doze od 1 mg u razmaku od 30 minuta. Doziranje se može ponavljati svakih 12 sati tijekom najviše 36 sati ili do kliničkog poboljšanja.

### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Ne postoji iskustvo u liječenju bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

S obzirom da se budezonid poglavito eliminira metabolizmom u jetri, može se očekivati povećana izloženost u bolesnika s teškom cirozom jetre.

### Način primjene

S obzirom da se budezonid, koji se daje kao Pulmicort Respules suspenzija za nebulizator, unosi u pluća uz pomoć snage udaha, važno je da bolesnik udiše smireno i ujednačeno kroz nastavak za usta nebulizatora.

U djece koja ne mogu udahnuti kroz nastavak za usta, može se koristiti maska za lice.

### Upute za pravilnu primjenu Pulmicort Respules suspenzije za nebulizator:

Pulmicort Respules suspenzija za nebulizator se inhalira uz pomoć nebulizatora (posebne vrste inhalatora, engl. "jet nebulizer") koji je opremljen odgovarajućim nastavkom za usta ili maskom za lice.

Kako bi se smanjio rizik od kandidijaze usne šupljine i grla, bolesnici moraju isprati usta vodom nakon inhaliranja.

NAPOMENA! Važno je uputiti bolesnika/njegovatelja da nakon uporabe maske za lice opere lice vodom kako bi se izbjegla iritacija kože lica.

Ne smiju se koristiti ultrazvučni nebulizatori, s obzirom da otpuštaju prenisku dozu budezonida. Nebulizator i kompresor (propelerski dio) moraju se namjestiti tako da većina otpuštenih kapljica tekućine bude u rasponu od 3 do 5 mikrometara.

*In vitro* ispitivanje je pokazalo da nebulizatori tipa Pari Inhalierboy, Pari Master i Aiolos otpuštaju usporedive doze budezonida.

Količina budezonida kojeg bolesnik udahne varira između 11 i 22% od količine primijenjene u nebulizatoru te ovisi o faktorima kao što su:

- trajanje atomizacije
- volumen punjenja
- tehničke karakteristike kompresora (propelerska jedinica) i nebulizatora
- volumen bolesnikovog udara i izdaha
- primjena maske za lice ili nastavka za usta.

Brzina protoka zraka kroz nebulizator je također važna. Da bi se postigla maksimalna dostupna doza budezonida, potrebna je brzina protoka od 5-8 l/min. Volumen punjenja mora biti 2-4 ml.

Kod male djece dostupna doza se maksimalno povećava primjenom maske za lice odgovarajuće veličine.

Jednodozni spremnik pažljivo protresti prije otvaranja.

Komoru nebulizatora očistiti nakon svake primjene. Operite komoru i nastavak za usta ili masku za lice toplom vodom iz slavine i koristite blagi deterdžent.

Temeljito isperite i osušite komoru spajanjem na kompresor ili zračni umetak.

Također pogledajte upute proizvođača nebulizatora.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 .

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Budezonid nije namijenjen za brzo olakšavanje akutnih napada astme, kada je potrebno primijeniti kratkodjelujući bronhodilatator.

Posebna je pažnja potrebna u bolesnika koji prelaze s oralnih steroida, s obzirom da mogu određeno vrijeme ostati pod rizikom od oštećene adrenalne funkcije. Bolesnici kojima su u prošlosti bile potrebne visoke doze hitne kortikosteroidne terapije ili oni koji su se produljeno razdoblje liječili najvišim preporučenim dozama inhalacijskih kortikosteroida mogu također biti izloženi riziku od oštećenja adrenalne funkcije. U ovih bolesnika se mogu javiti znakovi i simptomi adrenalne insuficijencije kad su izloženi velikom stresu. Potrebno je razmotriti dodatnu sustavnu primjenu kortikosteroida u razdobljima stresa ili u slučaju elektivnoga kirurškoga zahvata.

Sistemske učinke inhalacijskih kortikosteroida mogu se pojaviti, osobito kad se radi o uzimanju visokih doza tijekom produljenog razdoblja. Ti su učinci puno manje vjerojatni nego pri peroralnom uzimanju kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe, niz psiholoških učinaka i učinaka na ponašanje uključujući psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito djece). Stoga je važno titrirati dozu inhalacijskog kortikosteroida na najnižu dozu kojom se održava učinkovita kontrola astme.

### Utjecaj na rast

Preporučuje se redovito praćenje visine djece i adolescenata koji se dugotrajno liječe inhalacijskom kortikosteroidima. Ako je rast usporen, potrebno je ponovno procijeniti terapiju s ciljem smanjenja doze inhalacijskog kortikosteroida. Korist od liječenja kortikosteroidima se mora pažljivo procijeniti u odnosu na moguće rizike od supresije rasta. Osim toga, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu za respiratorne bolesti djece.

Smanjena funkcija jetre utječe na eliminaciju kortikosteroida, uzrokujući manji stupanj eliminacije i veću sistemsku izloženost. Treba biti svjestan mogućih sistemskih nuspojava.

Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje ketokonazolom, inhibitorima HIV proteaze ili drugim potentnim inhibitorima CYP3A4. Ako to nije moguće, razmak između primjene lijekova mora biti što je moguće duži (vidjeti dio 4.5).

Potreban je poseban oprez u bolesnika s aktivnom ili mirnom tuberkulozom pluća kao i u bolesnika s gljivičnim ili virusnim infekcijama dišnih putova.

Tijekom liječenja inhalacijskim kortikosteroidima može se razviti oralna kandidijaza. Ta infekcija može zahtijevati liječenje odgovarajućim antimikoticima, a u nekih bolesnika može biti potreban prekid liječenja kortikosteroidom (vidjeti i dio 4.2)

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može doći do paradoksalnog bronhospazma, uz pojačano piskanje pri disanju odmah nakon doziranja. Ako se to dogodi, potrebno je odmah prekinuti liječenje inhalacijskim budesonidom, procijeniti bolesnika i ako je potrebno, uvesti alternativnu terapiju.

Bolesnike je potrebno uputiti da se jave svojim liječnicima ako se učinak liječenja općenito smanjuje, budući da ponavljane inhalacije za teške napadaje astme ne smiju odgoditi početak liječenja nekom drugom važnom terapijom. U slučaju akutnog pogoršanja liječenje potrebno je nadopuniti oralnim steroidom kroz kratko vrijeme.

Pri prelasku s terapije oralnim steroidima na Pulmicort, bolesnici mogu osjetiti prethodne simptome kao što su bolovi u mišićima i zglobovima. U tim slučajevima može se privremeno povećati doza oralnog steroida. Ako se, u izoliranim slučajevima, jave umor, glavobolja, mučnina, povraćanje ili slični simptomi, potrebno je posumnjati na opći neodgovarajući steroidni učinak.

Ponekad zamjena sustavnog liječenja steroidima Pulmicortom otkrije alergijske bolesti poput rinitisa ili ekcema, koje su prethodno bile kontrolirane sustavnom terapijom.

### Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam budesonida odvija se primarno posredstvom izoenzima CYP3A4. Inhibitori ovog enzima, primjerice ketokonazol, itrakonazol i inhibitori HIV proteaze, stoga mogu višestruko povećati sistemsku izloženost budesonidu (vidjeti dio 4.4). S obzirom da nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati preporuke za doziranje, tu kombinaciju potrebno je izbjegavati. Ako to nije moguće, razmak između lijekova mora biti što je moguće dulji, a može se razmotriti i smanjenje doze budesonida.

Ograničeni podaci o ovoj interakciji u slučaju visoke doze inhalacijskog budezonida ukazuju na izraženi porast plazmatskih razina (u prosjeku četverostruki) ako se itrakonazol u dozi od 200 mg jedanput na dan primjenjuje istodobno s inhalacijskim budezonidom (jednokratna doza od 1000 µg).

Opaženi su pojačani učinci i povišene koncentracije kortikosteroida u plazmi u žena koje su također uzimale estrogene i steroidne kontraceptive, no nisu opaženi učinci kada se budezonid uzimao istodobno s niskom dozom kombiniranih oralnih kontraceptiva.

S obzirom na moguću supresiju adrenalne funkcije, test stimulacije ACTH-om za dijagnosticiranje insuficijencije hipofize može pokazati pogrešan rezultat (nisku vrijednost).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Većina rezultata iz prospektivnih epidemioloških studija i iz globalnih posmarketinških podataka ne ukazuju na povećani rizik pojave nuspojava kod fetusa i novorođenčadi prilikom uporabe inhalacijskog budezonida tijekom trudnoće. Važno je, i za majku i za fetus, održavati odgovarajuću terapiju astme tijekom trudnoće. Kao i kod primjene drugih lijekova tijekom trudnoće, korist primjene budezonida za majku potrebno je procijeniti naspram rizika za dijete.

Rezultati ispitivanja na životinjama su pokazali da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3.), ali to se ne čini relevantnim za ljude koji uzimaju preporučene doze.

U ispitivanjima na životinjama također je utvrđena povezanost između prekomjernog prenatalnog davanja glukokortikoida i povećanog rizika intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnog receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanja, pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona.

Cilj tijekom trudnoće je uzimati najmanju moguću učinkovitu dozu budezonida uzimajući u obzir rizik od pogoršanja astme.

##### Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, ne očekuju se učinci na dojenče pri primjeni Pulmicorta u terapijskim dozama. Pulmicort se može koristiti tijekom dojenja.

Terapija održavanja budezonidom za inhaliranje (200 ili 400 µg dvaput na dan) u astmatičnih žena s laktacijom dovodi do zanemarive sistemske izloženosti dojenčeta budezonidu.

U farmakološkom je ispitivanju procijenjena dnevna doza u djeteta iznosila 0,3% dnevne doze u majke pri objema dozama, a procijenjena srednja koncentracija u plazmi je u novorođenčeta bila jednaka 1/600 koncentracije primijećene u plazmi majke, pod pretpostavkom potpune oralne bioraspodjelivosti u djeteta.

Na temelju podataka prikupljenih kod primjene budezonida inhalacijom te s obzirom na činjenicu da budezonid ima linearna farmakokinetička svojstva unutar intervala terapijskih doza nakon nazalne primjene, primjene inhalacijom, oralne i rektalne primjene, očekuje se niska izloženost dojenčeta.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pulmicort Respules ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave lijeka prema organskim sustavima i učestalosti**

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava lijeka</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	često	kandidijaza usne šupljine i grla
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	rijetko	trenutačne i odgođene reakcije preosjetljivosti* uključujući osip, kontaktni dermatitis, urtikariju, angioedem i anafilaktičku reakciju
<b>Endokrini poremećaji</b>	rijetko	znakovi i simptomi sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući adrenalnu supresiju i zastoj rasta**
<b>Poremećaji oka</b>	manje često nepoznato	katarakta**** zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.) glaukom
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	manje često rijetko nepoznato	anksioznost depresija nemir nervoza promjene ponašanja (pretežno u djece) poremećaji spavanja psihomotorička hiperaktivnost agresivnost
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	često rijetko	kašalj promuklost iritacija grla bronhospazam disfonija promuklost***
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	rijetko	modrice
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	manje često	grčevi u mišićima
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	manje često	tremor

\* pogledati Opis odabranih nuspojava; iritacija kože u predjelu lica, ispod

\*\*pogledati Pedijatrijska populacija, ispod

\*\*\*rijetko u djece

\*\*\*\*u placebo kontroliranim ispitivanjima, katarakta je prijavljena manje često i u placebo skupini .

#### Opis odabranih nuspojava

Bolesnici moraju isprati usta s vodom nakon svake doze zbog rizika od kandidijaze usne šupljine i grla.

\*Pojava iritacije kože u predjelu lica, kao primjer reakcije preosjetljivosti, javila se u nekim slučajevima kad je korištena maska za lice. Kako bi se to spriječilo potrebno je oprati lice nakon uporabe maske za lice.

Povremeno, znakovi ili simptomi nuspojava sistemskih glukokortikosteroida mogu se javiti kod primjene inhalacijskih glukokortikosteroida, i vjerojatno su ovisni o dozi, trajanju izloženosti, konkomitantnoj i prethodnoj izloženosti kortikosteroidima i individualnoj osjetljivosti.

Prikupljene su informacije iz kliničkih ispitivanja s 13119 bolesnika liječenih inhalacijskim budezonidom i s 7278 bolesnika koji su primali placebo. Učestalost anksioznosti je bila 0,52% kod inhalacijskog budezonida i 0,63% kod placeba, a učestalost depresije 0,67% kod inhalacijskog budezonida i 1,15% kod placeba.

#### **\*\*Pedijatrijska populacija**

Zbog rizika od zastoja u rastu djece, potrebno je redovito pratiti rast, kako je opisano u dijelu 4.4.

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

### **4.9. Predoziranje**

Ne očekuje se da bi akutno predoziranje Pulmicort Respules suspenzijom za nebulizator, čak i visokim dozama, dovelo do kliničkog problema. Kada se uzima kronično u visokim dozama, mogu se javiti sustavni učinci glukokortikosteroida, poput hiperkorticisma i adrenalne supresije.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, glukokortikoidi, ATK oznaka: R03BA02

Budezonid je glukokortikosteroid s jakim lokalnim protuupalnim učinkom.

#### **Mehanizam djelovanja**

Točan mehanizam djelovanja glukokortikosteroida u liječenju astme nije u potpunosti razjašnjen.

#### **Farmakodinamički učinci**

Protuupalni učinci poput inhibicije oslobađanja medijatora upale i inhibicije imunološkog odgovora posredovanog citokinima su vjerojatno važni. Aktivnost budezonida, mjerena prema afinitetu za glukokortikosteroidne receptore, je otprilike 15 puta veća od aktivnosti prednizolona.

Budezonid ima protuupalne učinke koji se očituju kao smanjenje opstrukcije bronha tijekom rane i kasne faze alergijske reakcije. Budezonid smanjuje aktivnost histamina i metakolina u dišnim putovima u hiperreaktivnih bolesnika.

Ispitivanja su pokazala da što je ranije započeto liječenje budezonidom nakon nastupa astme, može se očekivati bolja funkcija pluća.

Ispitivanja provedena u zdravih dobrovoljaca s Pulmicort Respules su pokazala učinke ovisne o dozi na kortizol u plazmi i urinu. U preporučenim dozama, Pulmicort Respules značajno manje utječe na adrenalnu funkciju od prednizona u dozi od 10 mg, što je pokazano ACTH testovima.

U djece u dobi iznad 3 godine nisu utvrđeni sustavni učinci pri primjeni doza do 400 mikrograma na dan. U rasponu doza od 400-800 mikrograma na dan mogu se javiti biokemijski znakovi sustavnih

učinaka. Kod dnevnih doza preko 800 mikrograma takvi su znakovi česti. Ova informacija se odnosi na Pulmicort primijenjen kao prašak za inhaliranje te navedene doze nisu ekvivalentne dozama Pulmicort suspenzije za nebulizator.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma, kao i inhalacijski kortikosteroidi, može usporiti rast. Ograničeni broj podataka iz dugotrajnih kliničkih ispitivanja ukazuje da će većina djece i adolescenata koji se liječe inhaliranjem budezonida u konačnici dostići normalnu visinu u odrasloj dobi. Međutim, početno malo, ali prolazno usporavanje rasta (za približno 1 cm) bilo je, međutim, opaženo. Do toga obično dolazi u prvoj godini liječenja.

Inhalacijska terapija budezonidom je djelotvorna u prevenciji astme izazvane naporom.

#### Pedijatrijska populacija

##### Klinički podaci – astma

Djelotvornost lijeka Pulmicort Respules procijenjena je velikom broju ispitivanja i dokazano je da je Pulmicort Respules djelotvoran i u odraslih i u djece kada se primjenjuje jedanput ili dvaput na dan za profilaktičko liječenje trajne astme. Neki primjeri reprezentativnih ispitivanja navedeni su u nastavku.

##### Klinički podaci – krup

U više ispitivanja u djece s krupom se Pulmicort Respules uspoređivao s placebom. Primjeri reprezentativnih ispitivanja u kojima se procjenjivala primjena lijeka Pulmicort Respules za liječenje djece s krupom navedeni su u nastavku.

##### Djelotvornost u djece s blagim do umjerenim oblikom krupa

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je s 87 djece (u dobi od 7 mjeseci do 9 godina) primljene u bolnicu s kliničkom dijagnozom krupa kako bi se utvrdilo poboljšava li Pulmicort Respules zbroj bodova za simptome krupa ili skraćuje boravak u bolnici. Primijenjena je početna doza lijeka Pulmicort Respules (2 mg) ili placebo, a zatim se svakih 12 sati davao ili Pulmicort Respules u dozi od 1 mg ili placebo. Pulmicort Respules je statistički značajno poboljšao zbroj bodova za krup nakon 12 sati i 24 sata te nakon 2 sata u bolesnika čiji je početni zbroj bodova za simptome krupa bio veći od 3. Također, trajanje hospitalizacije skraćeno je za 33%.

##### Djelotvornost u djece s umjerenim do teškim oblikom krupa

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju uspoređivala se djelotvornost lijeka Pulmicort Respules i placebo u liječenju krupa u 83 dojenčadi i djece (u dobi od 6 mjeseci do 8 godina) primljenih u bolnicu zbog krupa. Bolesnici su primali ili Pulmicort Respules u dozi od 2 mg ili placebo svakih 12 sati tijekom najdulje 36 sati ili do otpusta iz bolnice. Ukupan zbroj bodova za krup procijenjen je 0, 2, 6, 12, 24, 36 i 48 sati nakon doze. Nakon 2 sata primijećeno je podjednako poboljšanje zbroja bodova za krup i u skupini koja je primila Pulmicort Respules i u onoj koja je primila placebo, bez statistički značajne razlike između skupina. Do 6. sata se zbroj bodova za krup u skupini koja je primila Pulmicort Respules statistički značajno poboljšao u odnosu na skupinu koja je primila placebo, a to je poboljšanje naspram placeba bilo jednako očito i nakon 12 i 24 sata.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Inhalirani budezonid se brzo apsorbira. U odraslih distribucija budezonida u plućima, primijenjenog nebulizatorom, iznosi oko 15% nominalne doze, odnosno 40% do 70% primijenjene doze. Sistemska bioraspoloživost, nakon inhalacije putem nebulizatora (engl. "jet nebulizer") također iznosi oko 15% od nominalne doze, od čega mala frakcija potječe od progutanog lijeka. Vršna koncentracija u plazmi, koja nastupa oko 10 do 30 minuta nakon početka atomizacije, iznosi približno 4 nmol/l nakon pojedinačne doze od 2 mg.

#### Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 3 l/kg. Vežanje za proteine plazme u prosjeku iznosi 85-90%.



### Biotransformacija

Budezonid podliježe opsežnom metabolizmu (~ 90%) tijekom prvog prolaza kroz jetru i prelazi u metabolite niske glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6 $\beta$ -hidroksibudezonida i 16 $\alpha$ -hidroksiprednizolona, manja je od 1% od aktivnosti budezonida. Metabolizam budezonida primarno je posredovan putem CYP3A, enzima iz skupine citokroma P450.

### Eliminacija

Metaboliti budezonida izlučuju se u konjugiranom obliku uglavnom putem bubrega. Nepromijenjeni budezonid nije otkriven u urinu. Budezonid ima visoki sistemni klirens (približno 1,2 l/min) u zdravih odraslih osoba, a terminalno poluvrijeme budezonida nakon intravenske primjene iznosi u prosjeku 2-3 sata.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika budezonida je proporcionalna dozi kod klinički relevantnih doza.

### Pedijatrijska populacija

Kod djece s astmom u dobi od 4-6 godina, budezonid ima sistemski klirens od približno 0,5 l/min. Klirens po kilogramu tjelesne težine je kod djece za približno 50% veći nego u odraslih. Kod djece s astmom terminalno poluvrijeme budezonida nakon inhalacije iznosi oko 2,3 sata. To je otprilike isto kao u zdravih odraslih osoba. Kod djece s astmom u dobi od 4-6 godina, sistemski bioraspodjeljivost budezonida nakon inhalacije putem nebulizatora (engl. "*jet nebulizer*") (Pari LC Jet Plus s Pari Master kompresorom) iznosi približno 6% nominalne doze, odnosno 26% doze primijenjene bolesniku. Sistemski raspoloživost u djece iznosi približno polovicu raspoloživosti u zdravih odraslih osoba.

Vršna koncentracija u plazmi djece s astmom u dobi od 4-6 godina, koja nastupa približno 20 minuta nakon početka atomizacije, iznosi približno 2,4 nmol/l nakon jedne doze od 1 mg. Izloženost (C<sub>max</sub> i AUC) budezonidu kod djece u dobi od 4-6 godina nakon primjene pojedinačne doze od 1 mg atomizacijom usporediva je s onom u zdravih odraslih osoba koji su primili istu inhalacijsku dozu istim sistemom nebulizatora.

Nije poznata farmakokinetika budezonida u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Izloženost budezonidu se može povećati u bolesnika s bolešću jetre.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti budezonid je izazvao samo očekivane glukokortikoidne učinke.

Budezonid nije pokazao nikakve genotoksične učinke.

U reprodukcijским ispitivanjima na životinjama pokazalo se da kortikosteroidi poput budezonida uzrokuju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, rezultati tih ispitivanja na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
polisorbat 80  
citratna kiselina, bezvodna  
natrijev citrat

voda za injekcije

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Pulmicort Respules suspenzija za nebulizator se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## **6.3. Rok valjanosti**

Ako se jednodozni spremnici čuvaju u zatvorenom folijskom omotu rok valjanosti je 3 godine od proizvodnje.

Ako se jednodozni spremnici čuvaju u otvorenom omotu moraju se upotrijebiti unutar 3 mjeseca.

Sadržaj otvorenog jednodoznog spremnika se mora upotrijebiti unutar 12 sati.

Obratiti pažnju da ako je upotrijebljen samo 1 ml, ostatak volumena nije sterilan.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.

Jednodozne spremnike se mora čuvati u okomitom položaju, kako bi se spriječila sedimentacija suspenzije. Nakon otvaranja omota jednodozni spremnici se moraju čuvati u zatvorenom omotu.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pulmicort Respules suspenzija za nebulizator je pakirana u jednodoznim spremnicima izrađenim od LD-polietilena. Jednodozni spremnici su pakirani po pet spremnika u aluminijskom folijskom omotu. Jedno pakiranje sadrži četiri aluminijska folijska omota. Svaki jednodozni spremnik sadrži 2 ml suspenzije, te se na njemu nalazi crta koja označava 1 ml kad se jednodozni spremnik drži obrnuto.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Pulmicort Respules suspenzija za nebulizator se može miješati s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) i/ili s otopinama za nebulizator koje sadržavaju terbutalin, salbutamol, fenoterol, acetilcistein, natrijev kromoglikat ili ipratropijev bromid. Mješavina se mora upotrijebiti unutar 30 minuta.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca d.o.o.  
Ulica Vjekoslava Heinzela 70  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-217872273

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. srpnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. studeni 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02/2024.