

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Budelin Novolizer 200 mikrograma/dozi prašak inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna isporučena doza (primijenjena preko usnika) sadržava 200 mikrograma budezonida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 10,7 mg laktoze hidrata po isporučenoj dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

prašak inhalata

bijeli prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Redovito liječenje perzistentne astme.

Liječenje umjerene do teške kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) (stupanj IIb i III), kod spirometrije u kojoj postoji odgovor na liječenje inhalacijskim glukokortikoidima.

Napomena: Budezonid nije namijenjen za ublažavanje akutnog astmatičnog napadaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Put primjene: za inhaliranje.

Doziranje

Ako je bolesnik prebačen na Budelin Novolizer s alternativnog inhalatora, doza se, prema potrebi, mora procijeniti i prilagoditi individualno. Potrebno je uzeti u obzir djelatnu tvar, režim doziranja i način primjene.

Astma

Bolesnici koji nisu prije liječeni steroidima i bolesnici koji prethodno kontrolirani inhalacijskim steroidima:

Odrasli (uključujući i starije osobe) i djeca / adolescenti stariji od 12 godina:

Početna preporučena doza: 200 - 400 mikrograma jedanput ili dvaput dnevno

Maksimalna preporučena doza: 800 mikrograma dvaput dnevno

Djeca od 6 - 12 godina:

Početna preporučena doza: 200 mikrograma dvaput ili
200 - 400 mikrograma jedanput dnevno

Maksimalna preporučena doza: 400 mikrograma dvaput dnevno

Djeca mlađa od 6 godina:

Budelin Novolizer ne preporučuje se za primjenu u djece mlađe od 6 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene.

Doza se mora prilagoditi pojedinačnim potrebama svakog bolesnika, težini bolesti i kliničkom odgovoru bolesnika. Doza se mora prilagođavati sve dok se ne postigne kontrola bolesti, a potom ju treba titrirati do najniže doze pri kojoj se održava učinkovita kontrola astme.

Granice doziranja:

Odrasli (uključujući i starije osobe) i djeca / adolescenti stariji od 12 godina:
200 - 1600 mikrograma dnevno

Djeca od 6 - 12 godina: 200 - 800 mikrograma dnevno

Na početku liječenja, tijekom razdoblja teške astme te tijekom smanjivanja ili prekidanja uzimanja oralnih glukokortikosteroida, doziranje kod djece i odraslih, uključujući i starije, mora biti dvaput dnevno.

Doziranje do 800 mikrograma jedanput dnevno može se primijeniti kod odraslih, uključujući i starije osobe i djecu/adolescente starije od 12 godina, s blagom do umjerenom astmom već kontroliranom inhalacijskim glukokortikosteroidima (budezonidom ili beklometazon dipropionatom) primijenjenima dvaput dnevno.

Doziranje do 400 mikrograma jedanput dnevno može se primijeniti kod djece od 6 -12 godina s blagom do umjerenom astmom već kontroliranom inhalacijskim glukokortikosteroidima (budezonidom ili beklometazon dipropionatom) primijenjenima dvaput dnevno.

Ako bolesnik prelazi s doziranja dvaput dnevno na jedanput dnevno, ono treba biti ekvivalentno ukupnoj dnevnoj dozi (uzimajući u obzir djelatnu tvar i način primjene), a onda se ta doza mora smanjiti do najmanje doze potrebne za održavanje učinkovite kontrole astme. Režim doziranja jedanput dnevno može se razmotriti samo kada su simptomi astme pod kontrolom.

U slučaju doziranja jedanput dnevno, ta doza mora se uzimati navečer.

U slučaju pogoršanja kontrole astme (prepoznato po npr. trajnim respiratornim simptomima, povećanom primjenom inhalacijskog bronhodilatatora) doza inhalacijskih steroida mora se povišiti. Bolesnicima koji primaju dozu jedanput dnevno potrebno je savjetovati da udvostruče svoju dozu inhalacijskih kortikosteroida tako da jednokratnu dozu primjenjuju dvaput dnevno. Kod svakog pogoršanja kontrole astme bolesnik se što prije mora obratiti liječniku.

Za ublažavanje akutnih simptoma astme uvijek mora biti dostupan kratkodjelujući inhalacijski beta-2-agonist.

Astma

Budelin Novolizer može omogućiti zamjenu ili znatno smanjenje doze oralnih glukokortikosteroida pri održavanju astme pod kontrolom. Za početak prebacivanja s oralnih steroida na Budelin Novolizer, bolesnik mora biti u relativno stabilnoj fazi. Zatim se visoka doza Budelin Novolizera daje u kombinaciji s prije toga upotrebljavanom dozom oralnih steroida, tijekom približno 10 dana.

Nakon toga, oralna doza steroida mora se postupno smanjivati na najnižu moguću razinu (za primjerice 2,5 miligrama prednizolona ili ekvivalenta mjesečno). U mnogim slučajevima je moguće potpuno zamijeniti oralni steroid s Budelin Novolizerom. Za daljnje informacije o ukidanju kortikosteroida, vidjeti dio 4.4.

Kronična obstruktivna plućna bolest (KOPB)

Odrasli (uključujući i starije osobe)

Preporučena dnevna doza: 200 mikrograma dvaput dnevno

Maksimalna preporučena doza: 800 mikrograma dvaput dnevno

Način i trajanje liječenja

Budelin Novolizer namijenjen je dugotrajnoj terapiji. Mora se primjenjivati redovito, prema preporučenom rasporedu doziranja, čak i kada bolesnik nema simptome.

Poboljšanje kontrole astme može nastupiti unutar 24 sata, iako će za postizanje maksimalnog učinka možda biti potrebno dodatno razdoblje liječenja od jednog do dva tjedna.

Lijek se primjenjuje u dišne putove.

Kako bi osigurali da djelatna tvar u odgovarajućoj količini dođe na željeno mjesto djelovanja, potrebno je udahnuti ravnomjerno, duboko i što je moguće brže (do najdubljeg udaha). Jasan zvuk klika i promjena boje kontrolnog prozorčića iz zelene u crvenu pokazuje da je inhalacija učinjena ispravno. Ako se ne čuje zvuk klika i ne dođe do promjene boje kontrolnog prozorčića, inhaliranje se mora ponoviti. Inhalator ostaje blokiran sve dok se inhalacija ne izvrši ispravno.

Kako bi se smanjio rizik pojave oralne kandidijaze i promuklosti preporučuje se inhaliranje prije obroka te ispiranje usta vodom ili pranje zubi nakon svake inhalacije.

Način primjene stlačenog inhalata i rukovanje Novolizer inhalatorom:



Ponovno punjenje

1. Lagano pritisnite nazubljene površine s obje strane poklopca, povucite poklopac prema naprijed i otklopite ga.
2. Skinite zaštitnu aluminijsku foliju s plastične posude i izvadite novi uložak.
3. Umetnite uložak u Novolizer inhalator tako da je brojač doziranja nasuprot usniku.
4. Ponovno stavite poklopac u bočne vodilice odozgo i gurnite ga prema dolje ravno prema tipki za doziranje u boji dok ne sjedne na mjesto uz zvuk klika. Možete ostaviti uložak u Novolizer inhalatoru dok se ne iskoristi ili do 6 mjeseci nakon umetanja.

Napomena: Budelin Novolizer ulošci mogu se upotrebljavati samo u Novolizer inhalatoru za primjenu praška.

Primjena lijeka

1. Tijekom primjene lijeka, Novolizer inhalator uvijek držite u vodoravnom položaju. Prvo skinite zaštitni poklopac.

2. Do kraja stisnite tipku za doziranje u boji. Čut će se glasan dvostruki klik, a boja kontrolnog prozorčića (donja) promijenit će se iz crvene u zelenu. Zatim tipku za doziranje otpustite. Zelena boja u kontrolnom prozorčiću označava da je Novolizer inhalator spreman za primjenu lijeka.
3. Izdahnite koliko je moguće (ali ne u inhalator).
4. Usnama čvrsto obuhvatite usnik. Udahnite prašak dubokim udahom. Tijekom tog udaha, mora se čuti glasan klik, što ukazuje na pravilno inhaliranje. Zadržite dah nekoliko sekundi i zatim nastavite normalno disati.

Napomena: Ako bolesnik treba više od jednog inhaliranja, moraju se ponoviti koraci 2 - 4.

5. Vratite zaštitni poklopac na usnik – postupak inhaliranja sada je gotov.
6. Broj u gornjem prozorčiću ukazuje na broj preostalih inhaliranja.

Napomena: Tipku za doziranje u boji treba pritisnuti samo neposredno prije inhaliranja.

S Novolizer inhalatorom nije moguće nenamjerno predoziranje zbog dvostruke inhalacije. Zvuk „klik“ i promjena boje u kontrolnom prozorčiću ukazuju da je inhaliranje izvršeno pravilno. Ako se boja kontrolnog prozorčića ne promijeni, inhaliranje je potrebno ponoviti. Ako se inhaliranje ne izvrši pravilno nakon nekoliko pokušaja, bolesnik se mora obratiti liječniku.

Čišćenje

Novolizer inhalator potrebno je redovito čistiti, a najmanje svaki put prilikom zamjene uloška. Upute kako čistiti Novolizer inhalator priložene su u uputi o lijeku.

Napomena: Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, bolesnici moraju dobiti detaljne upute o načinu korištenja Novolizer inhalatora. Djeca smiju koristiti ovaj proizvod samo pod nadzorom odraslih osoba.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar budesonid ili na pomoćnu tvar laktozu ili proteine mlijeka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budesonid nije namijenjen za liječenje akutne dispneje ili astmatičnog statusa. Navedena stanja moraju se liječiti uobičajenim načinom.

Za liječenje akutnih egzacerbacija astme i simptoma astme može biti potrebno povećati dozu budesonida. Za ublažavanje akutnih simptoma astme, bolesnika je potrebno savjetovati primjenu inhalacijskog kratkodjelujućeg bronhodilatatora kao simptomatskog lijeka.

Pozorno praćenje i posebna pozornost potrebni su u bolesnika s aktivnom i neaktivnom tuberkulozom pluća. Bolesnici s aktivnom tuberkulozom pluća mogu primjenjivati budesonid samo ako se istodobno liječe učinkovitim tuberkulostaticima. Slično, bolesnici s gljivičnim, virusnim ili drugim infekcijama dišnih putova zahtijevaju pozorno praćenje i posebnu pozornost, a budesonid mogu primjenjivati samo ako istodobno primaju odgovarajuću terapiju za takve infekcije.

Bolesnici koji uzastopce ne uspijevaju ispravno inhalirati lijek moraju se posavjetovati sa svojim liječnikom.

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre liječenje budesonidom, kao i kod primjene drugih glukokortikosteroida, brzina eliminacije može biti usporena zbog čega dolazi do njegove povećane sustavne bioraspoloživosti. Potrebno je voditi računa o mogućim sustavnim učincima lijeka. Stoga je kod takvih bolesnika potrebno redovito provjeravati funkcioniranje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA).

Dugotrajno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, osobito višim dozama od preporučenih, može rezultirati klinički značajnom supresijom nadbubrežne žlijezde. Izloženi teškom stresu takvi bolesnici mogu osjetiti znakove i simptome adrenalne insuficijencije. Potrebno je uzeti u obzir dodatnu sustavnu primjenu kortikosteroida tijekom razdoblja stresa ili elektivnog kirurškog zahvata.

Moguća je i pojava sustavnih učinaka inhalacijskih kortikosteroida osobito kada se primjenjuju u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja. Ti su učinci puno manje vjerojatni pri inhalacijskom liječenju nego pri oralnoj uporabi kortikosteroida. Mogući sustavni učinci su Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju, katarakta i glaukom te rjeđe niz psiholoških učinaka ili poremećaja ponašanja uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito kod djece). Stoga je važno titrirati dozu inhalacijskog kortikosteroida do najniže doze koja još učinkovito održava astmu pod kontrolom.

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.

Istodobnu primjenu ketokonazola, inhibitora HIV proteaze ili drugih potentnih CYP3A4 inhibitora, potrebno je izbjegavati. Ako to nije moguće, razdoblje između liječenja mora biti što dulje (također vidjeti dio 4.5).

Oralna kandidijaza može se javiti tijekom terapije inhalacijskim kortikosteroidima. Ova infekcija može zahtijevati liječenje odgovarajućom antifungalnom terapijom te kod nekih bolesnika može biti potrebno prekinuti liječenje (također vidjeti dio 4.2).

Kao i kod druge inhalacijske terapije može doći do paradoksalnog bronhospazma s nastupom povećanog piskanja pri disanju neposredno nakon doziranja. Ako dođe do toga, liječenje inhalacijskim budezonidom odmah se mora prekinuti, bolesnika je potrebno procijeniti te, ako je potrebno započeti zamjensku terapiju.

Utjecaj na rast

Preporučuje se redovito praćenje visine kod djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim 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. Nadalje, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika specijalisti pedijatru koji se bavi bolestima dišnog sustava.

Mjere opreza kod bolesnika koji nisu prije liječeni kortikosteroidima:

Kada se budezonid primjenjuje redovito prema uputama, bolesnici koji prije nikad nisu bili liječeni kortikosteroidima ili su samo povremeno kratkotrajno liječeni kortikosteroidima, moraju osjetiti poboljšanje u disanju nakon približno jedan do dva tjedna. Međutim, ekstremna mukozna kongestija i upalni proces mogu blokirati dišne putove do te mjere da budezonid ne može u potpunosti ispoljiti svoje lokalne učinke. U tim se slučajevima inhalacijskoj terapiji budezonidom moraju kratkotrajno dodati sustavni kortikosteroidi (počevši s 40-60 mg prednizon ekvivalenta). Nakon postupnog smanjivanja doze sustavnih kortikosteroida, liječenje se nastavlja inhalacijom budezonida.

Mjere opreza kod prelaska bolesnika sa sustavnog kortikosteroida na inhalacijsko liječenje:

Bolesnici koji se liječe sustavnim kortikosteroidima mogu prijeći na liječenje Budelin Novolizerom tek nakon što su im simptomi bolesti pod kontrolom.

Funkcija kore nadbubrežne žlijezde je kod ovih bolesnika obično oštećena i zbog toga se u njih liječenje sustavnim kortikosteroidima ne smije naglo prekinuti. Na početku prelaska na liječenje inhalacijskim budezonidom, bolesnik u početku treba približno 7-10 dana istodobno uz sustavni

kortikosteroid dobivati visoke doze Budelin Novolizera. Zatim, ovisno o odgovoru bolesnika na liječenje i ovisno o početnoj dozi sustavnog steroida, dnevna doza sustavnog kortikosteroida se postupno smanjuje (npr. 1 mg prednizolona ili njegovog ekvivalenta svaki tjedan ili 2,5 mg prednizolona ili njegovog ekvivalenta svaki mjesec). Doza oralnog steroida mora se smanjiti na najnižu moguću dozu i tada se može pokušati prijeći samo na inhalaciju budezonida.

Unutar prvih nekoliko mjeseci nakon prelaska bolesnika sa sustavne primjene kortikosteroida na liječenje inhalacijom, možda će biti potrebno nastaviti sustavnu primjenu kortikosteroida tijekom razdoblja stresa ili u slučaju izvanrednih stanja (npr. teške infekcije, ozljede, operacije). To se odnosi i na bolesnike koji su se dugotrajno liječili visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida. Moguće je i kod njih došlo do oštećenja funkcije kore nadbubrežne žlijezde te će im možda tijekom stresnog razdoblja biti potrebna dodatna primjena sustavnog kortikosteroida.

Oporavak oštećene funkcije nadbubrežne žlijezde može biti dugotrajan. Funkcija osi hipotalamus-hipofiza- kora nadbubrežne žlijezde mora se redovito pratiti.

Tijekom prijelaznog razdoblja sa sustavnog na inhalacijski kortikosteroid bolesnik se može osjećati općenito loše, unatoč održavanju ili čak poboljšanju respiratorne funkcije. Bolesnika je potrebno poticati da nastavi s primjenom inhalacijskog budezonida i prekidom primjene oralnih steroida, osim ako nisu prisutni klinički znakovi koji upućuju na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde.

Nakon što bolesnik prijeđe na inhalacijsko liječenje, mogu se pojaviti simptomi koji su prije, tijekom sustavnog liječenja glukokortikosteroidima, bili suprimirani, npr. alergijski rinitis, alergijski ekcem, bolovi u mišićima i zglobovima. Za liječenje ovih simptoma moraju se istodobno primjenjivati odgovarajući lijekovi.

Inhaliranje budezonida ne smije se naglo prekinuti.

Egzacerbacija kliničkih simptoma uslijed akutne infekcije dišnog sustava:

U slučaju pogoršanja kliničkih simptoma zbog akutne infekcije dišnog sustava potrebno je uzeti u obzir liječenje odgovarajućim antibioticima. Dozu budezonida treba prilagoditi i, po potrebi, u određenim situacijama, primijeniti sustavni glukokortikosteroid.

Ako se unutar 14 dana liječenja ne vidi ublažavanje simptoma ili odgovarajuća kontrola astme, bolesnik treba potražiti savjet liječnika zbog prilagodbe doze ili pojašnjenja postupka pravilne inhalacije.

Mjere opreza kod prelaska bolesnika s Budelin Novolizera na budezonid 400 mikrograma:

Bolesnike koji ne mogu proizvesti stopu protoka veću od 60 l/min, kao i djecu, mora se pažljivo pratiti kada počinju liječenje istom dozom, ali prelaze s Budelin Novolizera 200 mikrograma na budezonid 400 mikrograma.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Laktoza može sadržavati male količine proteina mlijeka što kod alergičnih osoba može uzrokovati alergijsku reakciju.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Metabolizam budezonida primarno je posredovan CYP3A4. Inhibitori ovog enzima primjerice ketokonazol, itrakonazol, inhibitori HIV proteaze, lijekovi koji sadrže kobicistat stoga mogu nekoliko puta povećati sustavnu izloženost budezonidu (vidjeti dio 4.4.). S obzirom da nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati preporuke za doziranje, tu kombinaciju potrebno je izbjegavati osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida. Ako to nije moguće, razdoblje između liječenja mora biti što je moguće duže te se također može razmotriti smanjenje doze budezonida.

Ograničeni podaci o ovoj interakciji za visoku dozu inhaliranog budezonida ukazuju da može doći do značajnih povećanja razine budezonida u plazmi (u prosjeku četverostruko) ako se istodobno s inhalirajućim budezonidom primjenjuje 200 mg itrakonazola jedanput dnevno (pojedinačna doza od 1000 mikrograma).

Opaženi su pojačani učinci i povišene koncentracije kortikosteroida u plazmi u žena koje su također uzimale estrogene i steroidne kontraceptive, no nisu uočeni učinci s budezonidom i istodobnim unosom niskih doza kombinacije oralnih kontraceptiva.

Iz razloga što funkcija nadbubrežne žlijezde može biti suprimirana, ispitivanje stimulacije ACTH zbog postavljanja dijagnoze zatajivanja hipofize, može pokazati lažne rezultate (niske vrijednosti).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati većine prospektivnih epidemioloških studija i post-marketinški podaci širom svijeta nisu otkrili povećan rizik od nuspojava za fetus i novorođenče uslijed primjene inhalacijskog budezonida tijekom trudnoće. Važno je da i fetus i majka nastave s odgovarajućim liječenjem astme tijekom trudnoće. Kao i kod ostalih lijekova koji se uzimaju tijekom trudnoće, potrebno je odvući koristi uzimanja budezonida za majku u odnosu na rizike za fetus.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, u terapijskim dozama se ne očekuju nikakvi učinci na dojenče. Budelin Novolizer se može primjenjivati tijekom dojenja.

Terapija održavanja inhalacijskim budezonidom (200 ili 400 mikrograma dva puta dnevno) kod dojilja s astmom rezultira zanemarivom sustavnom izloženošću dojenčadi budezonidu.

U farmakokinetičkom ispitivanju, procijenjena dnevna doza za novorođenče iznosila je 0,3% dnevne doze za majku za obje razine doza, a srednja koncentracija u plazmi novorođenčadi procijenjena je na 1/600-tinu uočene koncentracije u plazmi majke, pod pretpostavkom potpune oralne bioraspoloživosti za novorođenče. Sve koncentracije budezonida u uzorcima plazme novorođenčadi bile su manje od granice kvantifikacije.

Na temelju podataka prikupljenih pri primjeni budezonida inhalacijom te s obzirom na činjenicu da Budezonid iskazuje linearna farmakokinetička svojstva unutar intervala terapijskih doza nakon nazalne primjene, inhalacije, oralne i rektalne primjene, pri terapijskim dozama budezonida se očekuje niska izloženost dojenčeta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budelin Novolizer ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave budezonida navedene su prema klasama organskih sustava i učestalosti.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica s nuspojavama (ADR) prema klasifikaciji po organskim sustavima (SOC) i učestalosti

Klasifikacija po organskom sustavu	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	orofaringealna kandidijaza pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	trenutačne i odgođene reakcije preosjetljivosti uključujući: angioedem i anafilaktičku reakciju
Endokrini poremećaji	rijetko	znakovi i simptomi sustavnih učinaka kortikosteroida uključujući: adrenalnu supresiju i zaostajanje u rastu*
Psihijatrijski poremećaji	manje često	anksioznost depresija
	rijetko	nemir nervoza poremećaji ponašanja (uglavnom kod djece)
	nepoznato	poremećaji spavanja psihomotorna hiperaktivnost agresivnost
Poremećaji živčanog sustava	manje često	tremor
Poremećaji oka	manje često	katarakta zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
	nepoznato	glaukom
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	promuklost kašalj nadražaj grla
	rijetko	bronhospazam disfonija promuklost**
Poremećaji probavnog sustava	često	nadražaj sluznice usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	urtikarija osip dermatitis pruritus eritem nastanak modrica
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često vrlo rijetko	mišićni spazam smanjena gustoća kostiju

* vidjeti ispod dio Pedijatrijska populacija

** rijetko kod djece

Povremeno se kod upotrebe inhalacijskih glukokortikosteroida mogu pojaviti nuspojave tipične za sistemske glukokortikosteroide, što najvjerojatnije ovisi o dozi, vremenu izloženosti, konkomitantnoj ili prethodnoj izloženosti kortikosteroidima te pojedinačnoj osjetljivosti.

Opis odabranih nuspojava

Prikupljena su klinička ispitivanja sa 13119 bolesnika na inhaliranom budezonidu i 7278 bolesnika na placebo. Učestalost anksioznosti je bila 0,52% za inhalirani budezonid i 0,63% za placebo; a za depresiju 0,67% za inhalirani budezonid i 1,15% za placebo.

U placebo-kontroliranim studijama slučajevi katarakte u placebo grupi su bili manje česti.

Često se može javiti blagi nadražaj sluznice usta praćen nadražajem grla, promuklošću i kašljem.

Podložnost infekcijama može biti povećana. Sposobnost prilagođavanja stresu može biti smanjena.

U bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) koji započinju liječenje inhalacijskim kortikosteroidima povećan je rizik od upale pluća. Međutim, ponderirana procjena objedinjenih podataka iz 8 kliničkih ispitivanja koja su obuhvaćala 4643 bolesnika s KOPB liječenih budezonidom i 3643 randomiziranih bolesnika liječenih neinhalacijskim kortikosteroidima nije pokazala povećani rizik pojave upale pluća. Rezultati prvih 7 od ovih 8 kliničkih ispitivanja objavljeni su kao meta-analiza.

Laktoza-monohidrat sadržava male količine proteina mlijeka te stoga može izazvati alergijske reakcije.

Pedijatrijska populacija

Zbog moguće pojave zastoja u rastu kod pedijatrijske skupine, rast se mora nadzirati kao što 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 djelatnika 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 akutno predoziranje lijekom Budelin Novolizer čak i u prekomjernim dozama bude klinički problem.

Kroz duže vremensko razdoblje može se pojaviti atrofija kore nadbubrežne žlijezde. Mogu se pojaviti učinci uobičajeni za glukokortikosteroide npr. povećana mogućnost infekcije. Može biti smanjena i mogućnost prilagodbe na stres.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali inhalacijski lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova; Glukokortikoidi
ATK oznaka: R03BA02

Budezonid je sintetski glukokortikoid. Nakon oralne inhalacije, ima lokalni protuupalni učinak na sluznicu bronha.

Budezonid prolazi kroz membrane stanica i veže se za citoplazmatske proteinske receptore. Tako nastali kompleks ulazi u jezgru gdje inducira biosintezu specifičnih proteina, kao što je makrokortin (lipokortin). Nakon određenog vremenskog razdoblja latencije (30-60 min) dolazi do učinaka nalik djelovanju hormona koji rezultiraju inhibicijom fosfolipaze A2. Također je moguće da terapijski

učinkovite doze budezonida (kao i ostali protuupalni glukokortikosteroidi) suprimiraju citokinima induciranu COX-2 ekspresiju.

Klinički, ovaj protuupalni učinak rezultira ublažavanjem simptoma, kao što je npr. dispneja. Smanjuje se povećana osjetljivost bronhijalnog trakta na vanjske podražaje.

Klinička sigurnost

Pedijatrijska populacija

157 djece (u dobi od 5-16 godina) liječenih srednjom dnevnom dozom od 504 µg tijekom 3-6 godina pregledano je oftalmološkim mikroskopom. Nalazi su uspoređeni s 111 djece s astmom iste dobi. Inhalirani budezonid nije povezan s povećanom pojavom posteriorne subkapsularne katarakte.

Utjecaj na koncentraciju kortizola u plazmi

Ispitivanja kod zdravih dobrovoljaca koji su inhalirali budezonid pokazala su o dozi ovisan učinak na kortizol u plazmi i urinu. Prema ACTH testu utvrđeno je da u preporučenim dozama, inhalirani budezonid uzrokuje znatno manji učinak na funkciju nadbubrežnih žlijezda nego primjena prednizona od 10 mg.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne koncentracije u plazmi pojavljuju se približno nakon 30 minuta nakon inhalacije.

Sustavna bioraspoloživost nakon inhalacije kreće se do 37% i nakon inhalacije pojedinačne doze od 1600 mikrograma koncentracija u plazmi iznosi 0,63 nmol/l.

Za postizanje uspješne inhalacije potrebno je da veličina inspiratornog protoka prijeđe graničnu vrijednost inhalatora za prašak (=Novolizera) od 35-50 l/min. Linearnost doze za prelazak s Budezonid Novolizera 200 mikrograma na Budezonid Novolizer 400 mikrograma prikazana je pri stopama protoka od 60 l/min na više.

Doza finih čestica (čestice < 5 µm) izmjerena in vitro u klinički značajnom rasponu iznosi približno 30 – 50 % u odnosu na nominalnu dozu. Kod zdravih osoba približno 20-30% izmjerene doze budezonida prolazi u pluća. Ostatak se deponira u ustimausta, nosu i grlu, a veliki dio se proguta.

Distribucija

Budezonid ima volumen distribucije od približno 3 L/kg. Vežanje na proteine plazme u prosjeku je 85-90%.

Biotransformacija

Pri prvom prolazu kroz jetru budezonid podliježe opsežnom stupnju (≈90%) biotransformacije do metabolita male glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6β-hidroksibudezonida i 16α-hidroksiprednizolona, manja je od 1% od aktivnosti budezonida. Metabolizam budezonida primarno je posredovan putem CYP3A, podskupine citokroma p450.

Eliminacija

Metaboliti budezonida izlučuju se u nepromijenjenom ili u konjugiranom obliku uglavnom putem bubrega. U urinu nije utvrđen nepromijenjeni oblik budezonida. Budezonid ima visoki sustavni klirens (približno 1,2 L/min) kod zdravih odraslih osoba, a terminalni poluvijek budezonida nakon i.v. doziranja približno iznosi 2-3 sata.

Linearnost

U klinički značajnim dozama kinetika budezonida proporcionalna je dozi.

Pedijatrijska populacija

Kod djece s astmom u dobi od 4-6 godina budezonid ima sustavni klirens od približno 0,5 L/min. Po kg tjelesne mase djeca imaju klirens koji je približno 50% veći nego kod odraslih osoba. Terminalno poluvrijeme budezonida nakon inhalacije približno iznosi 2,3 sata kod djece s astmom. On je gotovo isti kao kod zdravih odraslih osoba.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu otkrili posebne rizike za ljude pri terapijskim dozama temeljenim na ispitivanjima kronične toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Glukokortikoidi, uključujući budezonid, proizveli su teratogene učinke kod životinja uključujući rascjep nepca i malformacije kostiju. Slični se učinci kod ljudi, pri primjeni terapijskih doza, ne smatraju vjerojatnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

- **Budelin Novolizer uložak (napunjen praškom inhalata)**

Rok valjanosti prije otvaranja spremnika: 3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika: 6 mjeseci.

- **Inhalator Novolizer (za primjenu praška inhalata)**

Rok valjanosti prije prve primjene: 3 godine

Rok valjanosti nakon prve primjene: 1 godina

Inhalator Novolizer nakon godine dana treba zamijeniti novim.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju. Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Uvjeti čuvanja nakon prve primjene : Čuvajte inhalator Novolizer čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s uloškom i inhalatorom

Jedan uložak načinjen od akrilonitril butadien stirena / polipropilena (uložen u polipropilensku posudu koja je zatvorena aluminijskom folijom).

Uložak sadržava 200 odmjerenih doza praška inhalata (što odgovara oko 2,18 g praška inhalata).

Jedan inhalator Novolizer (usnik načinjen od polikarbonata, a uređaj od akrilonitril butadien stirena, polioksimetilena)

Kutija s uloškom

Jedan uložak načinjen od akrilonitril butadien stirena / polipropilena (uložen u polipropilensku posudu koja je zatvorena aluminijskom folijom).

Uložak sadržava 200 odmjerenih doza praška inhalata (što odgovara oko 2,18 g praška inhalata).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-730386222

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. kolovoza 2004./ 22. svibanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2018.