

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji
Benodil, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji
Benodil, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 0,25 mg budezonidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 6,99 mg sodu.

Benodil, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 0,5 mg budezonidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 6,99 mg sodu.

Benodil, 0,5 mg/ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 1 mg budezonidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 6,99 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.

Zawiesina biała lub prawie biała.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Benodil jest stosowany w leczeniu:

- astmy, gdy stosowanie inhalatora ciśnieniowego lub inhalatora proszkowego jest niewłaściwe.
- zespołu krupy – ostrego zapalenia krtani, tchawicy i 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), w przypadku gdy stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest uzasadnione.

Produkt leczniczy Benodil NIE jest wskazany do łagodzenia ostrego napadu astmy lub stanów astmatycznych i bezdechu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

Dawkowanie produktu leczniczego Benodil należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dawkę należy ustalić na najniższym poziomie zapewniającym skuteczną kontrolę objawów astmy. Dawkę dobową należy podzielić na dwie dawki (podawane rano i wieczorem). W przypadku niewystarczającej skuteczności produktu leczniczego dawkę dobową można podzielić na 3 lub 4 pojedyncze dawki.

W przypadku, gdy wskazane jest zwiększenie działania terapeutycznego, szczególnie u pacjentów, bez większego wydzielania śluzu w drogach oddechowych, zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu leczniczego Benodil niż włączenie do leczenia doustnych kortykosteroidów, z powodu mniejszego ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Rozpoczęcie leczenia

Gdy leczenie rozpoczyna się w okresie ciężkiej astmy i podczas zmniejszania lub całkowitego zaprzestania przyjmowania doustnych glikokortykosteroidów, zalecana dawka początkowa budezonidu jest podana w poniższej tabeli.

Dawka podtrzymująca

Dawkę podtrzymującą należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i powinna ona stanowić najmniejszą dawkę, która zapewnia skuteczną kontrolę objawów astmy. Produkt leczniczy Benodil jest przeznaczony do długotrwałego leczenia astmy.

Maksymalna dawka dobową:

Zastosowanie maksymalnej dawki dobowej (2 mg budezonidu) dla niemowląt od 6 miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat należy rozważyć tylko u dzieci z ciężką astmą i w ograniczonym czasie.

Zalecana dawka:

Tabela 1.

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

Tabela 2. Objętość dawki produktu leczniczego Benodil

Objętość produktu Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji	Dawka [mg]
2 ml	0,25 mg
4 ml	0,5 mg
6 ml	0,75 mg

Objętość produktu Benodil, 0,25 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji	Dawka [mg]
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Objętość produktu Benodil, 0,5 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji	Dawka [mg]
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

W przypadku gdy nie można dobrać odpowiednich dawek z zastosowaniem produktu leczniczego o danej mocy, dostępne są jego inne moce.

Pacjenci leczenia doustnymi glikokortykosteroidami

Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie wziewnym produktem Benodil pacjent powinien być w stanie stabilnym. Dużą dawkę produktu leczniczego Benodil można stosować jednocześnie z wcześniej stosowaną doustną dawką steroidów przez około 10 dni. Następnie dawkę doustnego steroidu należy stopniowo zmniejszać (przykładowo o 2,5 mg prednizolonu lub o równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu każdego miesiąca) do najmniejszej, możliwej dawki. W celu uzyskania dalszych informacji na temat przerywania stosowania doustnych kortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Zespół krup

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z zespołem krup to 2 mg produktu leczniczego Benodil. Dawkę tę można podać w całości lub podzielić ją na dwie dawki po 1 mg, podając w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

POChP

Pacjentów należy leczyć stosując produkt leczniczy Benodil w dawkach 1-2 mg na dobę. Leczenie należy podzielić na 2 pojedyncze dawki co 12 godzin aż do momentu poprawy stanu klinicznego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania budezonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego po podaniu doustnym u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Benodil

Do inhalacji produktem leczniczym Benodil wymagany jest zestaw inhalacyjny zawierający nebulizator z kompresorem. Nie wszystkie nebulizatory i kompresory są odpowiednie do stosowania produktu leczniczego Benodil, zawiesiny do nebulizacji. Aby zapewnić maksymalne dostarczenie budezonidu zalecane jest użycie nebulizatora z kompresorem o odpowiednim przepływie powietrza: 5-8 litrów/minutę, z objętością napełnienia komory 2-6 ml.

Dla dzieci zalecane jest stosowanie odpowiedniej maski twarzowej z doskonałą przyczepnością, dobrze przylegającej do twarzy, aby zoptymalizować stosowanie produktu leczniczego.

Przykładem odpowiedniego typu nebulizatora jest nebulizator PARI LC Plus wyposażony w ustnik lub odpowiednią maskę twarzową (PARI Baby mask z PARI Baby bend) z kompresorem (PARI Boy SX).

Czas nebulizacji i dostarczana dawka są zależne od objętości oddechowej pacjenta i objętości napełnienia komory.

Ampułkę należy oderwać od paska, dobrze wytrząsać przez 30 sekund i otworzyć poprzez przekręcenie jej górnej części. Zawartość ampułki należy delikatnie wycisnąć do komory nebulizatora. Pustą ampułkę należy wyrzucić, a komorę nebulizatora zamknąć.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Niewykorzystaną zawiesinę należy natychmiast wyrzucić.

Pacjenta należy poinstruować jak prawidłowo stosować produkt leczniczy Benodil. Dzieci powinny stosować produkt leczniczy Benodil wyłącznie pod nadzorem osoby dorosłej.

Ważne informacje dla użytkownika

- należy uważnie przeczytać instrukcje dotyczące stosowania zestawu do nebulizacji, które są zapakowane razem z każdym nebulizatorem
- nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do podawania produktu leczniczego Benodil i dlatego nie wolno ich stosować
- po inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą w celu zminimalizowania ryzyka infekcji grzybiczych jamy ustnej i gardła
- po użyciu maski należy umyć twarz wodą, aby zapobiec podrażnieniu skóry twarzy
- należy w odpowiedni sposób czyścić i konserwować nebulizator, zgodnie z instrukcjami wytwórcy.

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.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie występują u nich objawy zapalenia płuc, ponieważ kliniczne objawy tej choroby i zaostrzenia POChP się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą: aktualne palenie tytoniu, podeszły wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Pacjenci nieleczeni steroidami

Działanie terapeutyczne następuje zwykle po 10 dniach. U pacjentów z nadmiernym wydzielaniem śluzu w oskrzelach, można zalecić początkowo krótkotrwałe leczenie skojarzone doustnymi kortykosteroidami (przez około 2 tygodnie). Po zakończeniu leczenia lekiem doustnym, powinna wystarczyć monoterapia produktem leczniczym Benodil.

Pacjenci leczeni steroidami

Przed rozpoczęciem zmiany leczenia doustnym kortykosteroidem na leczenie produktem Benodil, pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie.

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

Podczas zmiany leczenia doustnego na produkt Benodil, 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, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu dawki produktu. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budezonidu, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności, 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 dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami w okresach stresu lub podczas planowanych zabiegów chirurgicznych.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie w przypadku przyjmowania dużych dawek przez dłuższy okres. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze niż w przypadku stosowania kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę oraz rzadziej objawy psychiczne i zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję i agresję (szczególnie u dzieci). Z tego względu ważne jest, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych kortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Wpływ na wzrost

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci długotrwałe leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidu wziewnego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę astmy. Należy dokładnie ocenić korzyści wynikające z leczenia kortykosteroidem i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza specjalizującego się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

Produkt leczniczy Benodil nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia ostrych napadów astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działającego leku wziewnego rozszerzającego oskrzela. Pacjenci, u których leczenie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest nieskuteczne lub gdy potrzebują więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinni zasięgnąć pomocy lekarskiej. W tej sytuacji należy rozważyć wzmocnienie ich stałego leczenia poprzez podanie na przykład większych dawek wziewnego budezonidu lub podanie długo działającego beta-agonisty, bądź okresowe zastosowanie doustnego glikokortykosteroidu.

Oslabiona czynność wątroby wpływa na wydalanie 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 pacjentom z marskością wątroby był podobny do występującego u osób zdrowych. Po podaniu doustnym obserwowano zwiększenie dostępności ogólnoustrojowej budezonidu przy zaburzonej czynności wątroby w wyniku zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia. Kliniczne znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do podawania produktu Benodil nie jest znane, ponieważ brak danych dotyczących budezonidu wziewnego, niemniej jednak można spodziewać się zwiększenia stężeń w osoczu i w związku z tym, zwiększonego ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Badania *in vivo* wykazały, że doustne podanie ketokonazolu i itrakonazolu (znanych inhibitorów aktywności izoenzymu CYP3A4 w wątrobie i błonie śluzowej jelit) powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na budezonid. Należy unikać jednoczesnego stosowania budezonidu z ketokonazolem, itrakonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Jeśli jest to niemożliwe, przerwa między podawaniem tych produktów i podaniem budezonidu powinna być jak najdłuższa. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

Należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami może wystąpić kandydoza jamy ustnej. Może być konieczne podanie odpowiedniego leku przeciwwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów może być konieczne przerwanie leczenia kortykosteroidami (patrz również punkt 4.8).

Zaburzenia widzenia

Po podaniu ogólnie lub miejscowo działających kortykosteroidów zgłaszano zaburzenia widzenia. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna retinopatia surowicza środkowa (ang. central serous chorioretinopathy - CSCR), które były zgłaszane po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Produkt zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera 6,99 mg sodu na każdą ampulkę (2 ml), co odpowiada 0,35% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany – patrz punkt 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem enzymu CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między przyjmowaniem dawek poszczególnych leków powinna być 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 w przypadku zastosowania dużych dawek budezonidu w postaci wziewnej wskazują, że może wystąpić znaczne zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu (około czterokrotne), jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę stosowany jest jednocześnie z budezonidem w postaci wziewnej (pojedyncza dawka wynosząca 1000 µg).

U kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne obserwowano zwiększone stężenie kortykosteroidów w osoczu i ich nasilone działanie, ale nie obserwowano takich działań podczas jednoczesnego stosowania budezonidu i małych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ze względu na możliwe zahamowanie czynności kory nadnerczy, test stymulacji ACTH wykonywany

w celu wykrycia niewydolności 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. Jednakże, podczas stosowania dawek terapeutycznych 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 farmakokinetycznym, szacowana dobowa dawka, którą otrzymywało niemowlę stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, po zastosowaniu obu powyższych dawek budezonidu, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, zakładając całkowitą biodostępność przyjętego doustnego leku u niemowląt. Stężenie budezonidu w próbkach osocza niemowląt było poniżej granicy oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu stosowanego wziewnie oraz faktu, że wykazuje on liniową farmakokinetykę podczas stosowania dawek terapeutycznych w zalecanych odstępach między nimi, zarówno podczas podawania donosowego, wziewnego, doustnego czy doodbytniczego, przewiduje się, że ekspozycja dzieci karmionych piersią na działanie budezonidu stosowanego w dawkach terapeutycznych 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 wymienione w Tabeli 3. są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie 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 Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu***
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drżenie Niepokój Depresja
	Rzadko	Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Agresja Zmiany zachowania (głównie u dzieci) Niepokój Nerwowość
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma Niewyraźne widzenie (patrz także punkt 4.4)
	Nieznana	Jaskra
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel Chrypka Podrażnienie gardła
	Rzadko	Skurcz oskrzeli Bezgłos Chrypka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni

* rzadko u dzieci

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

*** odnosi się do dzieci i młodzieży, poniżej

Sporadycznie mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów po zastosowaniu glikokortykosteroidów wziewnych, prawdopodobnie zależne od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnego lub wcześniejszego podawania kortykosteroidów oraz 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 po każdorazowym zastosowaniu leku zminimalizuje ryzyko jego wystąpienia.

Tak jak w przypadku innych terapii wziewnych bardzo 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.

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

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem 13 119 pacjentów przyjmujących wziewnie budesonid i 7278 pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania lęku u pacjentów przyjmujących wziewny budesonid 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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Nie oczekuje się, aby ostre przedawkowanie budesonidu, nawet w wyniku zastosowania dużych dawek, miało znaczenie kliniczne. Nie jest znana ostra toksyczność budesonidu. 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 objawy działania glikokortykosteroidów. Może wystąpić zaburzenie adaptacji na stres.

Leczenie przedawkowania

W przypadku przewlekłego przedawkowania nie ma konieczności podejmowania szczególnych działań doraźnych. W przypadku, gdy kontynuowane jest leczenie wziewne za pomocą produktu Benodil 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”, na przykład 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.

Benodil zawiera 0,1 mg/ml edetynian sodu, który w stężeniu większym niż 1,2 mg/ml powoduje skurcz oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy, kod ATC: R03BA02

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 doustnych kortykosteroidów. Z powodu tych cech można uzyskać następujące działania na drogi oddechowe:

1. Hamowanie powstawania, gromadzenia i uwalniania mediatorów z komórek tucznych, granulocytów zasadochłonnych i makrofagów.
2. Zmniejszenie nadmiernej wrażliwości oskrzeli na bodźce egzogenne.
3. Hamowanie bodźców cholinergicznym, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie wytwarzania wydzieliny.
4. Uszczelnienie nabłonka i śródbłonka.
5. Zmniejszenie objawów zapalenia (obrzęk, naciek komórkowy).
6. Zwiększenie skuteczności beta-2-sympatykomimetyków (działanie permissywne).

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

Makrokortyna działa poprzez hamowanie fosfolipazy A₂, w procesie przemiany kwasu arachidonowego i zapobiega syntezie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak leukotrieny.

Na ogół nawet w przypadku długotrwałego stosowania, nie przewiduje się wystąpienia znaczących 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 moczu. Budezonid w postaci suchego proszku dostarczanego przez Turbuhaler w zalecanych dawkach powodował znacznie mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach 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 drogi oddechowe.

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

Początek działania

Po pojedynczej dawce budezonidu w postaci wziewnej, podanej za pomocą 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 4 tygodniach.

Reaktywność dróg oddechowych

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

Astma wywołana wysiłkiem

Leczenie budezonidem w postaci wziewnej jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywoływanych przez wysiłek, w przypadku leczenia przewlekłego.

U pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę.

Wzrost

Zaobserwowano początkowe 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 osoby z grupy dzieci i młodzieży leczone budezonidem w postaci wziewnej osiągały ostatecznie swój przewidywany wzrost w wieku dorosłym. 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 o monitorowaniu 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 zależny od dawki wpływ na stężenie 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 on skuteczny zarówno u 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.

Zespół krupy - badania kliniczne

Budezonid był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z zespołem krupy. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie jego stosowania w leczeniu dzieci z zespołem krupy podano poniżej.

Skuteczność u dzieci z łagodnym do umiarkowanego zespołem krupy

U 87 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 9 lat) przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem zespołu krupy przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, w celu określenia, czy budezonid łagodzi objawy zespołu krupy w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę 2 mg budezonidu lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano budezonid w dawce 1 mg albo placebo. Budezonid powodował statystycznie znaczącą poprawę punktacji objawów zespołu krupy po 12 oraz po 24 godzinach stosowania, a także po 2 godzinach od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów zespołu krupy powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie okresu hospitalizacji o 33%.

Skuteczność u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem krup

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu tego produktu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi około 15% dawki nominalnej oraz 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 nebulizacji i wynosi około 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 aktywności glikokortykosteroidowej.

Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, który wchodzi w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalane w postaci wolnej lub sprzężonej, głównie przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych osób budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 l/min), a końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin, co tłumaczy niewielką liczbę działań niepożądanych ogólnoustrojowych.

Liniowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

W przeprowadzonym badaniu ketokonazol podawany dwa razy na dobę w dawce 100 mg zwiększał stężenie w osoczu jednocześnie podanego doustnego budezonidu (jedna dawka 10 mg) średnio 7,8-krotnie. Brak danych dotyczących interakcji budezonidu wziewnego z ketokonazolem, jednakże można spodziewać się znaczącego zwiększenia stężenia budezonidu 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 kg 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 osób. U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi w przybliżeniu 6% dawki

nominalnej oraz 26% dawki dostarczonej pacjentowi. Ogólnoustrojowa biodostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u zdrowych dorosłych.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podostra i przewlekła toksyczność

Budesonid w postaci wziewnej podawano przez okres 12 miesięcy psom i szczurom. Nawet w dawkach 10 - 40 krotnie większych niż dawki lecznicze nie zaobserwowano wystąpienia objawów toksyczności miejscowej w drogach oddechowych.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów, obserwowane w przeprowadzonym badaniu dotyczącym rakotwórczości, nie zostało zweryfikowane w powtórnym badaniu, w którym częstość występowania glejaków w grupach leczonych (budesonidem, prednizolonem lub acetonidem triamcynolonu) i grupach kontrolnych nie różniła się.

Zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wątrobowokomórkowe) występujące u samców szczurów w pierwszym badaniu rakotwórczości zostały ponownie zaobserwowane w podobnym zakresie w powtórnym badaniu z zastosowaniem budesonidu, jak również innych 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

W badaniach wpływu na rozród prowadzonych na zwierzętach kortykosteroidy powodowały wady rozwojowe (np. rozszczep podniebienia, deformacje układu kostnego). Do tej pory nie wyjaśniono klinicznego znaczenia tych wyników. U gryzoni budesonid wykazywał działanie, które było już znane w przypadku innych glikokortykosteroidów. Jednak, w porównaniu z innymi miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, wpływ ten był często słabszy w przypadku budesonidu.

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

Produktu leczniczego Benodil nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Benodil 0,125 mg/ml:

18 miesięcy

Benodil 0,25 mg/ml; Benodil 0,5 mg/ml:
3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu saszetki: 3 miesiące.

Zawartość ampułki należy zużyć w ciągu 12 godzin po jej otwarciu.

Okres ważności po rozcieńczeniu produktu leczniczego: mieszaninę 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 LDPE zawiera 2 ml zawiesiny do nebulizacji. Zestawy zawierają po 5 ampulek zapakowanych w zabezpieczonej saszetce z folii PET/Aluminium/PE.

Wielkość opakowań:

- 10 ampulek
- 20 ampulek
- 40 ampulek
- 60 ampulek

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 Benodil można mieszać z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).
Okres ważności po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Benodil 0,125 mg/ml: Pozwolenie nr 23293

Benodil 0,25 mg/ml: Pozwolenie nr 23294

Benodil 0,5 mg/ml: Pozwolenie nr 23295

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.02.2021 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Decyzją RMS Nr DZL-ZLE.4021.7314-7316.2020.5.MS wydaną w dniu 11.02.2021 r.