# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEBULIN, 0,25 mg/mL, zawiesina do nebulizacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiesiny zawiera 0,25 mg budezonidu zmikronizowanego.
Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 0,5 mg budezonidu w 2 mL zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.
Biała jednorodna zawiesina o pH 4,0 – 5,0.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany w leczeniu:

- astmy oskrzelowej, u pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym, gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych (pMDI) lub inhalatorów proszkowych (DPI) jest niezadowalające lub nieuzasadnione.

- zespołu krupu – 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.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Astma**
Dawkowanie produktu Nebulin należy ustalać indywidualnie. Jeśli przepisanej dawki nie można uzyskać z tą mocą leku, dostępna jest na rynku inna moc tego leku, która pozwoli uzyskać wymaganą dawkę. Jeżeli zalecana dawka dobowa leku wynosi do 1 mg, produkt Nebulin można stosować raz na dobę.
Produkt Nebulin można stosować raz na dobę u pacjentów nie leczonych dotychczas glikokortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów. Produkt Nebulin stosowany raz na dobę można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli nastąpi zaostrzenie objawów choroby, należy zwiększyć dawkę dobową produktu. Podczas stosowania dawki dobowej większej niż 1 mg, produkt należy podawać dwa razy na dobę.

**Zalecana dawka początkowa**
Dzieci od 6. miesiąca życia: całkowita dawka dobowa wynosi od 0,25 mg do 0,5 mg. U dzieci, które

zażywają doustnie glikokortykosteroidy, można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg.
U małych dzieci, które nie mogą wdychać produktu przez ustnik, produkt powinien być podawany przez maskę twarzową.
Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: całkowita dawka dobowa wynosi od 1 mg do 2 mg.

**Dawka podtrzymująca**
Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.
Dzieci od 6. miesiąca życia: całkowita dawka dobowa wynosi od 0,25 mg do 2 mg.
Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: całkowita dawka dobowa wynosi od 0,5 mg do 4 mg.
Jeżeli objawy są bardzo nasilone, dawkę leku można zwiększyć.

Poprawa stanu klinicznego po zastosowaniu produktu Nebulin może nastąpić w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia leczenia. Pełne działanie lecznicze uzyskuje się po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.
Produkt Nebulin jest przeznaczony do długotrwałego leczenia, natomiast nie zapewnia szybkiego łagodzenia objawów ostrych napadów astmy oskrzelowej, w których jest wskazane podanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela.
U pacjentów, którym trzeba zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów w celu poprawy skuteczności leczenia, zwykle zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu Nebulin niż włączenie glikokortykosteroidów doustnych - z powodu mniejszego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami
Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie produktu Nebulin pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktem Nebulin pacjent powinien być w stanie stabilnym. Zaleca się stosowanie przez 10 dni dużych dawek produktu Nebulin w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezmienionej dawce.
Następnie dawka doustnego glikokortykosteroidu powinna być stopniowo zmniejszana (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można zastąpić całkowicie produktem Nebulin. Dalsze informacje dotyczące przerwania stosowania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.
Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji podany pacjentowi jest dostarczany do płuc podczas wykonywania wdechu. Bardzo ważne jest, aby pacjent wykonywał spokojne, równomierne wdechy przez ustnik nebulizatora lub maskę twarzową.

**Zespół krupu**
Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z zespołem krupu to 2 mg budezonidu podane w postaci nebulizacji. Można podać tę dawkę w całości lub podzielić ją na dwie i podać dwie dawki po 1 mg w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

**Zaostrzenia POChP**
Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych zalecana dawka produktu Nebulin, zawiesina do nebulizacji wynosi od 4 do 8 mg na dobę, podzielona na 2 do 4 podań. Leczenie należy prowadzić aż do uzyskania poprawy stanu klinicznego, przy czym nie zaleca się leczenia dłuższego niż przez 10 dni.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby
Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Nebulin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.
Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Nebulin u pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek.

**Sposób podawania**
Produkt Nebulin zawiesina do nebulizacji należy stosować za pomocą nebulizatora wyposażonego w ustnik lub maskę twarzową.
W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie jamy ustnej i gardła, pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą po każdorazowym zastosowaniu inhalatora.
Należy również poinformować pacjenta o konieczności umycia skóry twarzy wodą po zastosowaniu nebulizatora z maską twarzową, aby zapobiec podrażnieniu skóry twarzy.
Nie należy stosować nebulizatorów ultradźwiękowych, ponieważ nie dostarczają pacjentowi wystarczającej dawki budezonidu.
Zestaw do nebulizacji (nebulizator i kompresor) powinien wytwarzać większość kropli o średnicy od 3 do 5 μm.

Dawka budezonidu dostarczonego pacjentowi wynosi od 11 do 22% dawki znajdującej się w nebulizatorze i zależy od:
- czasu nebulizacji
- objętości komory
- właściwości technicznych kompresora i nebulizatora (zestawu do nebulizacji)
- objętości oddechowej pacjenta
- stosowania ustnika lub maski twarzowej.

W celu dostarczenia maksymalnej dawki budezonidu należy zapewnić odpowiedni przepływ przez nebulizator (5 do 8 L/min). Objętość komory powinna wynosić 2 do 4 mL.
U małych dzieci należy używać dobrze dopasowanej maski twarzowej w celu dostarczenia jak największej ilości budezonidu.
Pojemnik jednodawkowy zawierający produkt należy delikatnie potrząsać przez 30 sekund przed otwarciem.
Komora nebulizatora musi być umyta po każdym użyciu. Komorę i maskę należy myć ciepłą wodą z dodatkiem delikatnego detergentu. Następnie starannie opłukać wodą i osuszyć przez podłączenie do kompresora. Przed użyciem nebulizatora należy zapoznać się z instrukcją producenta dotyczącą obsługi nebulizatora.
Produkt leczniczy Nebulin można mieszać z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/mL (0,9%). Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

Zawiesina znajdująca się w pojemniku może być dzielona w celu uzyskania odpowiedniej dawki substancji czynnej.

Pojemniki jednodawkowe, stanowiące opakowania jednostkowe, są oznakowane poziomą linią. Po odwróceniu linia ta oznacza objętość 1 mL. Jeśli ma być użyty tylko 1 mL, należy usunąć płyn znajdujący się nad linią wskaźnikową.
Otwarty pojemnik jednodawkowy należy przechowywać w folii ochronnej bez dostępu światła. Zawartość otwartego pojemnika należy zużyć w ciągu 24 godzin.

| Dawka (mg) | Objętość leku Nebulin, 0,25 mg/mL, zawiesina do nebulizacji |
|---|---|
| 0,25 | 1 mL* |
| 0,5 | 2 mL |
| 0,75 | 3 mL |
| 1,0 | 4 mL |

*Należy rozcieńczyć do 2 mL 0,9% roztworem chlorku sodu, patrz punkt 6.6.

## 4.3 Przeciwwskazania

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

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budezonid nie jest wskazany w szybkim łagodzeniu objawów w ostrych napadach astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji.
Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Należy unikać jednoczesnego stosowania budezonidu z ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Jeśli jest to niemożliwe, przerwa między podaniem tych produktów i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktami wziewnymi. W tym okresie istnieje ryzyko wystąpienia przemijającej niewydolności kory nadnerczy.
Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy, kiedy są narażeni na ciężkie sytuacje stresowe. Należy rozważyć zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych przed przewidywanym narażeniem na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi.
W okresie zmniejszania dawek glikokortykosteroidów niektórzy pacjenci odczuwają niespecyficzne dolegliwości, np. bóle mięśni i stawów. Wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.
Zastąpienie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym leczeniem steroidami podawanymi wziewnie może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych, na przykład wodnistego wycieku z nosa lub wyprysku, które były wcześniej tłumione przez lek stosowany ogólnie. Takie reakcje alergiczne należy leczyć objawowo lekami przeciwhistaminowymi i (lub) lekami o działaniu miejscowym.

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów 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 objawy psychiczne i zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję i agresję, szczególnie u dzieci (patrz punkt 4.8). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.
Szczególną uwagę należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu produktu Nebulin może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym świszczeniem po zastosowaniu dawki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budezonidu, ocenić stan pacjenta i wprowadzić terapię alternatywną, jeśli konieczne.
Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeżeli objawy choroby nie ustępują mimo systematycznego stosowania zalecanych dawek.
W razie zaostrzenia objawów należy zastosować dodatkowe leczenie glikokortykosteroidami

doustnymi przez krótki czas.
Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wydalanie glikokortykosteroidów, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

**Wpływ na wzrost**
Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwale przyjmują glikokortykosteroidy wziewne. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia zmniejszając stosowaną dawkę glikokortykosteroidów wziewnych. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazana jest konsultacja z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

**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 rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

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

**Zaburzenia widzenia**
Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre 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 chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą kilkakrotnie zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję budezonidu, patrz punkt 4.4. Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać terapii skojarzonej. Jeśli jednoczesne stosowanie takich leków z budezonidem jest konieczne, przerwa między stosowaniem dawek poszczególnych leków powinna być jak najdłuższa, a dodatkowo należy rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji w przypadku zastosowania dużych dawek wziewnego budezonidu wskazują na znaczne zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu (około czterokrotne), jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę stosowany jest jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka wynosząca 1 000 µg).
U kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne obserwowano zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów, ale nie obserwowano żadnych działań podczas jednoczesnego stosowania budezonidu i doustnych środków antykoncepcyjnych w małych dawkach.

Spodziewane jest, 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 glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Ponieważ czynność kory nadnerczy może być zahamowana, test stymulacji ACTH służący do diagnozy niewydolności przysadki mózgowej może dawać błędne wyniki (małe wartości).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na świecie nie wykazują zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych u płodu i noworodka, jeśli wziewny budezonid był stosowany podczas ciąży. Ważne jest zarówno dla płodu, jak i matki, aby zapewnić odpowiednie leczenie astmy podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w ciąży należy rozważyć korzyści ze stosowania budezonidu dla matki oraz ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią
Budezonid przenika do mleka kobiet karmiących piersią. 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 inhalacji (200 lub 400 µg 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 u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, w przypadku obydwu stosowanych dawkach, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej limitu 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 obsługiwania maszyn

Produkt Nebulin nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

***Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych***

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.
Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | Często | Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła<br>Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP) |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | Rzadko | Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości*, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | Rzadko | Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu** |
| **Zaburzenia oka** | Niezbyt często | Zaćma<br>Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4) |
| | Nieznana | Jaskra |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | Niezbyt często | Skurcze mięśni, drżenia mięśni |
| **Zaburzenia psychiczne** | Niezbyt często | Niepokój<br>Depresja |
| | Rzadko | Nerwowość<br>Zmiany zachowania (głównie u dzieci) |
| | Nieznana | Zaburzenia snu<br>Lęk<br>Nadmierna aktywność psychoruchowa<br>Agresja |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | Często | Kaszel<br>Chrypka***<br>Podrażnienie gardła<br>Bezgłos*** |
| | Rzadko | Skurcz oskrzeli |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | Rzadko | Łatwe siniaczenie |

* odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych: podrażnienie skóry twarzy, poniżej
** dotyczy dzieci i młodzieży, poniżej
*** rzadko u dzieci

**Opis wybranych działań niepożądanych**
Podczas stosowania nebulizatora z maską twarzową obserwowano przypadki podrażnienia skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości. Aby zapobiec występowaniu podrażnienia, należy myć wodą skórę twarzy po każdym zastosowaniu nebulizatora z maską twarzową.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zaćmę zgłaszano niezbyt często także w grupie otrzymującej placebo.

Dokonano zsumowanej analizy badań klinicznych z udziałem 13 119 pacjentów stosujących budezonid w postaci wziewnej i 7278 pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania niepokoju wynosiła 0,52% w grupie otrzymującej wziewny budezonid i 0,63% w grupie otrzymującej placebo. Natomiast częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w grupie otrzymującej wziewnie budezonid i 1,15% w grupie otrzymującej placebo.

Sporadycznie, podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów mogą wystąpić przedmiotowe lub podmiotowe objawy ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, prawdopodobnie zależnie od dawki, czasu stosowania, jednoczesnego i wcześniejszego stosowania kortykosteroidów, a także indywidualnej wrażliwości.

**Dzieci i młodzież**
Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, wskazane jest monitorowanie wzrostu, 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

Ostre przedawkowanie produktu Nebulin nie powinno stanowić problemu klinicznego nawet, jeśli przyjęto dawkę znacznie większą niż zalecana.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy.
Kod ATC: R03B A02

Produkt Nebulin zawiera jako substancję czynną budezonid. Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne.

Miejscowe działanie przeciwzapalne
Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne z udziałem komórek T, eozynofili i komórek tucznych. Reakcje te polegają na zahamowaniu uwalniania mediatorów zapalenia i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Siła działania budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15-krotnie większa niż siła działania prednizolonu.

Reaktywność dróg oddechowych
Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurcz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.
Badania wykazały, że im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie budezonidem po wystąpieniu astmy, tym lepszych wyników poprawy czynności płuc można się spodziewać.
Badania produktu zawierającego budezonid w postaci proszku do inhalacji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, zależny od dawki, wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. W zalecanych dawkach produkt zawierający budezonid w postaci proszku do inhalacji powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach z ACTH.
U dzieci w wieku powyżej 3 lat nie zaobserwowano działania ogólnoustrojowego po zastosowaniu dawek do 400 µg na dobę. Po zastosowaniu dawek od 400 do 800 µg na dobę mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, natomiast w razie stosowania dawek większych niż 800 µg na dobę takie działania występują często.

Wpływ na wzrost
Astma, podobnie jak stosowanie glikokortykosteroidów drogą wziewną, może opóźniać wzrost.
W badaniach dotyczących dzieci i młodzieży, leczonych budezonidem przez dłuższy czas (do 13 lat) wykazano, że badani osiągali spodziewany wzrost w wieku dorosłym.

Astma wywoływana przez wysiłek
Leczenie budezonidem w postaci produktu wziewnego jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywoływanym przez wysiłek.

**Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu**
W badaniach wśród zdrowych ochotników obserwowano zależną od dawki zmianę stężenia kortyzolu w osoczu i w moczu po zastosowaniu produktu Nebulin. Produkt Nebulin 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**

**Astma – badania kliniczne**

Skuteczność produktu Nebulin oceniano w dużej liczbie badań. Wykazano, że produkt jest skuteczny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci po podaniu raz lub dwa razy na dobę w leczeniu przewlekłej astmy.

**Zespół krupu – badania kliniczne**

Produkt Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z zespołem krupu. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie stosowania produktu Nebulin w leczeniu dzieci z zespołem krupu podano poniżej.

*Skuteczność u dzieci z łagodnym do umiarkowanego zespołem krupu*
U 87 dzieci w wieku od 7 miesięcy do 9 lat przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem zespołu krupu przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo, w celu określenia, czy produkt Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji łagodzi objawy zespołu krupu w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę 2 mg produktu Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano lek w dawce 1 mg albo placebo. Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji powodował statystycznie znamienną poprawę punktacji objawów zespołu krupu po 12 oraz po 24 godzinach stosowania, a także po 2 godzinach od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów zespołu krupu powyżej 3. Zaobserwowano również

skrócenie okresu hospitalizacji o 33%.

*Skuteczność u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem krupu*
W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo porównywano skuteczność produktu Nebulin i placebo w leczeniu zespołu krupu u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat), przyjętych do szpitala z powodu zespołu krupu. Pacjenci otrzymywali Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji 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 krupu była oceniana 0, 2, 6, 12, 24, 36 oraz 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa przyjmujących Nebulin, jak i grupa otrzymujących placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów zespołu krupu, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach po podaniu punktacja w zakresie objawów zespołu krupu w grupie przyjmujących Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji uległa statystycznie znamiennej 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 produktu Nebulin 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 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. Budezonid wiąże się z białkami osocza w mniej więcej 85-90%.

Metabolizm
W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej.
Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6β-hydroksybudezonidu i 16α-hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.
Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 3A4, wchodzący w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja
Metabolity budezonidu są wydalane w postaci wolnej lub sprzężonej, przede wszystkim przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych ludzi budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 L/min). Końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin.

Liniowość
Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

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 okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam jak okres półtrwania u dorosłych, zdrowych ochotników. U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu produktu Nebulin w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego (Pari LC Jet Plus z kompresorem Pari Master) wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej oraz 26% dawki

dostarczonej pacjentowi. Ogólnoustrojowa biodostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u dorosłych.

Po podaniu dawki 1 mg dzieciom w wieku 4 do 6 lat, chorującym na astmę maksymalne stężenie w osoczu występuje około 20 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 2,4 nmol/L. Ekspozycja na budezonid ($C_{max}$ 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 dorosłych, którym podawano taką samą dawkę dostarczoną za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności budezonidu wykazały jedynie spodziewane działania charakterystyczne dla glikokortykosteroidów. Budezonid nie wykazywał działania genotoksycznego.
W przeprowadzonych badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt glikokortykosteroidy, takie jak budezonid mogą zwiększać ryzyko występowania zniekształceń płodów (rozszczep podniebienia, deformacje układu kostnego). Nie wydaje się, żeby wyniki badań na zwierzętach w zakresie dawek zalecanych mogły być odnoszone do ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Kwas cytrynowy
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny 10% lub Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu saszetki: 3 miesiące
Po pierwszym otwarciu pojemnika: 24 godziny

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 lub 20 pojemników jednodawkowych po 2 mL.
Pojemnik jednodawkowy z LDPE w saszetce z folii PET/Aluminium/PE w tekturowym pudełku.
2 lub 4 saszetki zawierające po 5 pojemników.

### 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 Nebulin 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

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28089

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.10.2023 r.

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