

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondemet, 0,25 mg/mL, zawiesina do nebulizacji  
Ondemet, 0,5 mg/mL, zawiesina do nebulizacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ondemet, 0,25 mg/mL, zawiesina do nebulizacji  
Każda ampułka 2 mL zawiera 0,5 mg budezonidu.

Ondemet, 0,5 mg/mL, zawiesina do nebulizacji  
Każda ampułka 2 mL zawiera 1 mg budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.  
Biała, homogeniczna zawiesina (pH 4,5)

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ondemet jest wskazany u pacjentów z :

- astmą oskrzelową
- zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów bez objawów ostrej niewydolności oddechowej
- bardzo ciężkim zespołem krup (podgłośniowe zapalenie krtani) wymagającym leczenia szpitalnego

Zawiesina do nebulizacji jest odpowiednia dla pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktów leczniczych w postaci aerozolu do inhalacji lub turbohalera.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Astma

Dawkowanie produktu leczniczego Ondemet należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki niezbędnej do utrzymania właściwej kontroli astmy. Przy dawkach dobowych do 1 mg, pełną dawkę można podawać raz na dobę. Przy wyższych dawkach dobowych dawkę można podzielić na dwie dawki na dobę. W przypadku dzieci najwyższą dawkę (2 mg na dobę) podaje się tylko w ciężkiej astmie i przez ograniczony czas. Dawka podtrzymująca powinna być jak najmniejsza.

##### **Zalecana dawka początkowa:**

*Dzieci od 6. miesiąca życia:* dawka dobową wynosi od 0,25 mg do 0,5 mg. Można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg.

*Dorośli:* dawka dobową wynosi od 1 mg do 2 mg.

**Dawka podtrzymująca:**

Dzieci od 6. miesiąca życia: dawka dobową wynosi od 0,25 mg do 2 mg.

Dorośli: dawka dobową wynosi od 0,5 mg do 4 mg. Jeżeli objawy są bardzo nasilone, dawkę leku można zwiększyć.

U pacjentów z astmą, u których pożądane jest zwiększenie efektu terapeutycznego, ze względu na mniejsze ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych, generalnie zaleca się zwiększenie dawki produktu Ondemet zamiast terapii skojarzonej z doustnymi kortykosteroidami.

Przyjmowanie produktu leczniczego Ondemet pozwala na zastąpienie lub znaczne zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów przy zachowaniu kontroli astmy.

**Podczas zmiany leczenia z doustnych kortykosteroidów na leczenie produktem Ondemet pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Przez około 10 dni podaje się dużą dawkę produktu Ondemet jednocześnie z poprzednio stosowanym doustnym lekiem steroidowym.**

**Następnie dawkę doustnego steroidu należy stopniowo zmniejszać (na przykład o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki skutecznej. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite zastąpienie doustnego steroidu lekiem Ondemet.**

Aby uzyskać dodatkowe informacje odnośnie przerywania stosowania doustnych kortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

*Początek działania w astmie oskrzelowej*

Po pierwszej dawce efekt może wystąpić po kilku godzinach. Pełen efekt terapeutyczny uzyskuje się dopiero po kilku tygodniach kuracji.

**Zaostrzenia POChP**

Zalecana dawka produktu Ondemet wynosi od 4 do 8 mg na dobę, podzielona na 2 do 4 podań, aż do uzyskania poprawy klinicznej, ale nie dłużej niż przez 10 dni.

Stosowanie budezonidu w nebulizacji nie było oceniane w badaniach klinicznych u pacjentów z zaostrzeniem POChP z niewydolnością oddechową wymagającą intubacji lub intensywnej terapii.

*Początek działania w zaostrzeniach POChP*

Czas do złagodzenia objawów po inhalacji produktem Ondemet w leczeniu zaostrzeń POChP jest porównywalny do czasu leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym.

**Zespół krupy**

Zazwyczaj stosowana dawka produktu Ondemet u niemowląt i dzieci z zespołem krupy wynosi 2 mg. Tę dawkę stosuje się w całości lub można podzielić ją na dwie dawki po 1 mg i podawać je w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego. W przypadku dzieci, które nie mogą oddychać przez ustnik, stosuje się maskę na twarz.

**Tabela 1. Objętość dawki**

Dawka w mg	Objętość produktu Ondemet	
	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	1 ml*	-
0,5	2 ml	-
0,75	3 ml	-
1	-	2 ml
1,5	-	3 ml
2	-	4 ml
4	-	8 ml

\*Należy rozcieńczyć do 2 ml 0,9% roztworem chlorku sodu lub innym zalecanym płynem, patrz punkt 6.6

## **Specjalne grupy pacjentów**

### **Zaburzenia czynności wątroby i nerek**

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

### **Sposób podawania**

Podanie wziewne.

#### *Instrukcja prawidłowego stosowania produktu Ondemet*

Aby zastosować wziewnie produkt Ondemet w postaci zawiesiny do nebulizacji należy posiadać zestaw do inhalacji składający się z nebulizatora ze sprężarką powietrza. Produkt Ondemet w postaci zawiesiny do nebulizacji powinien być podawany przez nebulizator (na przykład PARI LC PLUS) ze sprężarką powietrza (na przykład PARI Boy SX) wyposażony w ustnik lub w odpowiednią maskę na twarz (na przykład maskę PARI Baby z opaską PARI Baby). Nebulizator powinien być połączony ze sprężarką powietrza o przepływie powietrza wynoszącym od 5 do 8 L/min., i objętości napełnienia wynoszącej od 2 do 4 mL. Czas inhalacji i podana dawka są zależne od objętości oddechowej pacjenta i objętości napełniania.

**Tabela 2. Charakterystyka aerozolu produktu Ondemet podawanego przez PARI LC PLUS<sup>1</sup>**

Parametr wydajności	Ondemet 0,25 mg/mL zawiesina do nebulizacji		Ondemet 0,5 mg/mL zawiesina do nebulizacji
	Niemowlęta	Dzieci	Dorośli
Całkowita ilość dostarczonego leku [µg]	56,8	84,5	307,2
Szybkość dostarczania leku [µg/min]	4,6	8,1	31,8
Masa cząstek drobnych < 5 µm [mg]	82,9		162,2
Rozkład wielkości kropeł [µm]	Dv10: 1,9 Dv50: 4,5 Dv90: 9,8		Dv10: 1,9 Dv50: 4,5 Dv90: 9,5

<sup>1</sup> połączony z kompresorem PARI Boy SX

Brak dostępnych informacji odnośnie inhalacji płuc i dostarczonej dawki w zestawach do inhalacji, które nie były badane w rozwojowych programach stosowania produktu; zastosowanie alternatywnego niebadanego zestawu do inhalacji może zmieniać dostarczaną ilość substancji czynnej do płuc, co z kolei może zmienić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu i skutkować koniecznością dostosowania dawki.

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

Aby uzyskać więcej informacji odnośnie rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

#### **Ważne jest, żeby poinstruować pacjenta:**

- aby starannie przeczytał instrukcję obsługi zestawu do inhalacji, która jest zamieszczona w opakowaniu razem z każdym nebulizatorem,

- że nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do nebulizacji produktu Ondemet, a zatem nie należy ich używać w tym celu,
- że po inhalacji powinien przemyć wodą jamę ustną, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła,
- aby po użyciu maski na twarz przemył twarz wodą w celu uniknięcia podrażnienia skóry twarzy,
- aby we właściwy sposób umył i utrzymywał nebulizator zgodnie z instrukcją producenta.

#### 4.3 Przeciwwskazania

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ogólne informacje

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. 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.

##### Pacjenci stosujący steroidy

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia z doustnych steroidów, ponieważ istnieje ryzyko utrzymującej się przez dłuższy czas niedoczynności kory nadnerczy.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie maksymalnymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy. Pacjenci ci mogą wykazywać objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności kory nadnerczy, gdy są narażeni na różne sytuacje stresowe. Należy rozważyć zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych przed przewidywanym narażeniem na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi.

W okresie przejścia z doustnej terapii glikokortykosteroidami na lek Ondemet niektórzy pacjenci odczuwają niespecyficzne dolegliwości, np. bóle mięśni i stawów. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową.

##### Ogólnoustrojowy wpływ wziewnej terapii kortykosteroidami

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwałe 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). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Zastąpienie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym produktem leczniczym Ondemet może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych, na przykład wodnistego wycieku z nosa lub wyprysku, które były wcześniej tłumione przez lek stosowany ogólnie.

##### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania z ketokonazolem, itraconazolem, 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 także punkt 4.5.).

#### Skurcze oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym świzzczeniem po zastosowaniu dawki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budezonidu, ocenić stan pacjenta i wprowadzić terapię alternatywną, jeśli konieczne.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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.

#### Zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej

Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciugrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

#### Zakażenia układu oddechowego

Szczególną uwagę należy zachować 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 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 za pośrednictwem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, m.in. ketokonazol i itrakonazol, troleandomycyna, inhibitory proteazy HIV i produkty zawierające kobicystat mogą zatem zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać terapii skojarzonej. Jeśli nie jest to możliwe, 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 1000 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.

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.

Badania na zwierzętach wykazały, że glikokortykosteroidy mogą wywoływać wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Prawdopodobnie nie jest to odzwierciedlone u ludzi, którym podaje się zalecane dawki.

Badania na zwierzętach wykazały również, że nadmierna ekspozycja na glikokortykosteroidy w okresie prenatalnym może być związana ze zwiększonym ryzykiem wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu, chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych i trwałymi zmianami w gęstości receptorów glikokortykoidowych, obrotem i zachowaniem neuroprzekaźników przy ekspozycji poniżej zakresu dawek teratogennych.

Podczas ciąży powinna być stosowana najmniejsza skuteczna dawka budezonidu; jednocześnie należy brać pod uwagę ryzyko pogorszenia astmy.

##### 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.

#### 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

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.

Częstość występowania 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 3. Działania niepożądane**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia grzybicze 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, 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*** 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	Lęk Depresja
	Rzadko	Niepokój Nerwowość Zmiany zachowania (głównie u dzieci)
	Nieznana	Zaburzenia snu Nadmierna aktywność psychoruchowa Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drżenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel Podrażnienie gardła

	Rzadko	Skurcz oskrzeli Dysfonia Chrypka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Rzadko	Łatwe siniaczenie
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Niezbyt często	Skurcz mięśni

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

\*\* dotyczy dzieci i młodzieży, poniżej

\*\*\* dotyczy zaburzeń oka, patrz poniżej

Sporadycznie, podczas stosowania wżewnych 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. (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia układu immunologicznego

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.

#### Infekcje i infestacje

Infekcja drożdżakowa w jamie ustnej gardła może wynikać z miejscowego odkładania się leku. Zalecenie pacjentowi przepłukania jamy ustnej wodą po każdym podaniu zminimalizuje ryzyko.

#### Zaburzenia oka

W badaniach kontrolowanych placebo zaćma była również zgłaszana jako niezbyt częste działanie niepożądane w grupie otrzymującej placebo.

#### Choroby psychiczne

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem 13 119 pacjentów przyjmujących budezonid drogą wżewną i 7278 pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania lęku u pacjentów przyjmujących budezonid i placebo wynosiła odpowiednio 0,52% i 0,63%; częstość występowania depresji wynosiła odpowiednio 0,67% i 1,15%.

#### Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, 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 do 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

fax: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.



## 4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie produktu Ondemet, zawiesiny do nebulizacji, nawet dużych dawek, nie powinno powodować problemów klinicznych. Podczas długotrwałego stosowania dużych dawek mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania glikokortykosteroidów, takie jak hiperkortyzolizm i zahamowanie czynności kory nadnerczy.

## 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

#### Mechanizm działania

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne.

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Działanie przeciwzapalne, takie jak zahamowanie uwalniania mediatorów zapalenia i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin, jest prawdopodobnie ważna. Siła działania budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15-krotnie większa niż siła działania prednizolonu.

#### Efektywność kliniczna

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.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

##### Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu

Badania przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników otrzymujących budezonid wykazały, że zależny od dawki, wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. W zalecanych dawkach budezonid powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach stymulacji ACTH.

#### Dzieci i młodzież

##### *Astma – badania kliniczne*

Skuteczność budezonidu 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. Poniżej podano kilka przykładów reprezentatywnych badań.

U dzieci w wieku od 3 lat nie wykazano działania ogólnoustrojowego przy dawkach do 400 mikrogramów na dobę. W zakresie 400-800 mikrogramów na dobę mogą pojawić się biochemiczne działania ogólnoustrojowe. Przy dawkach dobowych powyżej 800 mikrogramów takie objawy są częste. Dane te dotyczą budezonidu podawanego w postaci aerozolu do inhalacji i proszku do inhalacji.

Sama astma, jak również wziewne kortykosteroidy, mogą spowolnić wzrost. Ograniczone dane z badań długoterminowych wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem w postaci wziewnej ostatecznie osiąga swój docelowy wzrost w wieku

dorośli. Zaobserwowano jednak niewielkie początkowe, ale przejściowe zmniejszenie wzrostu (około 1 cm). Zahamowanie wzrostu występuje zwykle w pierwszym roku leczenia.

#### Astma indukowana wysiłkiem fizycznym

Terapia wziewna budezonidem jest skuteczna w zapobieganiu astmie wysiłkowej.

#### Efekt kliniczny – zaostrzenia POChP

Kilka badań z użyciem budezonidu w nebulizacji w dawce 4-8 mg/dobę wykazało skuteczność w leczeniu zaostrzeń POChP.

Skuteczność budezonidu w nebulizacji oceniano w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu z udziałem 78 hospitalizowanych pacjentów z ostrymi zaostrzeniami POChP w dwóch równoległych grupach otrzymujących budezonid w nebulizacji (n=37) 4 mg/dobę (2 mg dwa razy na dobę) lub dożylnie wlew prednizolonu 120-180 mg/dobę (n=41) przez 7-14 dni. Pacjenci leczeni budezonidem lub prednizolonem w nebulizacji wykazywali podobną poprawę FEV<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub> (wysycenie tlenem mierzone za pomocą pulsoksymetrii) i objawów (test oceniający POChP (CAT)).

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu z pojedynczą ślepą próbą z udziałem 471 pacjentów z ostrymi zaostrzeniami POChP chorzy byli leczeni budezonidem w nebulizacji w dawce 6 mg/dobę (2 mg trzy razy na dobę) lub metyloprednizolonem we wstrzyknięciach dożylnych (40 mg/dobę) przez 10 dni. Skuteczność kliniczna budezonidu w nebulizacji w porównaniu z ogólnoustrojowym metyloprednizolonem, mierzona za pomocą FEV<sub>1</sub>, PaCO<sub>2</sub> i objawów (CAT), była porównywalna, podczas gdy PaO<sub>2</sub> poprawiło się bardziej w grupie metyloprednizolonu.

W podwójnie ślepych, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 199 pacjentów z ostrymi zaostrzeniami POChP, pacjenci byli leczeni budezonidem w nebulizacji w dawce 8 mg na dobę (2 mg cztery razy na dobę (n=71) lub prednizolonem w dawce 30 mg doustnie co 12 godzin (n=62) lub placebo (n=66) przez trzy dni. Poprawa FEV<sub>1</sub> po podaniu leków rozszerzających oskrzela w porównaniu z placebo wyniosła 0,10 litra dla budezonidu i 0,16 litra dla prednizolonu. Różnica między aktywnymi metodami leczenia nie była istotna statystycznie. Odsetek pacjentów u których wykazano kliniczną poprawę FEV<sub>1</sub> o co najmniej 0,15 litra po podaniu leków rozszerzających oskrzela, była większa w grupach otrzymujących budezonid w nebulizacji (34%) i prednizolon (48%) niż w grupie otrzymującej placebo (18%). Różnice były istotne statystycznie dla obu aktywnych terapii w porównaniu z placebo (p < 0,05), ale nie pomiędzy aktywnymi terapiami.

#### Zespół krupu – badania kliniczne

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z zespołem krupu. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie stosowania budezonidu 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 budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji łagodzi objawy zespołu krupu w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę 2 mg budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano lek w dawce 1 mg albo placebo. Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji powodował statystycznie znamienne 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 budezonidu i placebo w leczeniu zespołu krupy u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat), przyjętych do szpitala z powodu zespołu krupy. Pacjenci otrzymywali budezonid w 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 krupy była oceniana 0, 2, 6, 12, 24, 36 oraz 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa przyjmujących budezonid jak i grupa otrzymujących placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów zespołu krupy, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach po podaniu punktacja w zakresie objawów zespołu krupy w grupie przyjmujących budezonid 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 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/ Nie-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 budezonidu 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.

#### Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka budezonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest znana.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na budezonid może wzrastać u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **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 rozrodność 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 (E385)

Sodu chlorek

Polisorbat 80 (E433)

Kwas cytrynowy (E330)

Sodu cytrynian (E331)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

Dla 0,25 mg/mL i 0,5 mg/mL - 2 lata.

Okres ważności po otwarciu saszetki aluminiowej: 3 miesiące.

Okres ważności po otwarciu fiołki: 12 godzin.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

Ten produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

2 mL zawiesiny do nebulizacji w pojedynczej ampułce z LDPE. Paski po 5 ampułek są pakowane w szczelną aluminiową saszetkę (PET/Alu/PE).

Na każdej ampułce jednodawkowej znajduje się linia wskazująca 1 ml przy trzymaniu ampułki do góry dnem.

Wielkości opakowania: 20, 40, 60, 80 i 120 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowania muszą znajdować się w obrocie

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących utylizacji.

Produkt Ondemet w postaci zawiesiny do nebulizacji może być mieszany z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu i/lub z roztworami terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu sodowego lub bromku ipratropiowego. Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ondemet, 0,25 mg/mL, zawiesina do nebulizacji:

Ondemet, 0,5 mg/mL, zawiesina do nebulizacji:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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