

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ПУЛЬМІКОРТ
(PULMICORT®)

Склад:

діюча речовина: будесонід;

1 мл суспензії містить 0,25 мг або 0,5 мг будесоніду;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію цитрат, динатрію едетат, полісорбат 80, кислота лимонна безводна, вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія для розпилення.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів.

Код АТС R03B A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бронхіальна астма.

Пульмікорт містить потужний негалогенізований кортикостероїд – будесонід, призначений для лікування бронхіальної астми у пацієнтів, для яких застосування інгаляторів з розпиленням лікарських речовин стиснутим повітрям або у вигляді лікарської форми сухого порошку є незадовільним або непридатним.

Круп.

Пульмікорт також рекомендується для застосування дітям віком від 6 місяців, хворим на круп (гостру вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, що також відома як вірусний ларинготрахеобронхіт або підзв'язковий ларингіт), що є показанням для госпіталізації.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будесоніду або до будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Спосіб застосування та дози.

Пульмікорт слід вводити за допомогою відповідних небулайзерів. Доставлена пацієнту доза може різнитися залежно від використаного інгаляційного обладнання. Час розпилення та доставлена доза залежать від швидкості потоку, об'єму камери небулайзера та об'єму наповнення. Швидкість повітряного потоку через пристрій, що використовується для розпилення, має дорівнювати 6-8 літрів за хвилину. Об'єм наповнення має бути 2-4 мл. Дозування ПульмікОРТУ необхідно коригувати залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Дозу слід зменшити до мінімуму, необхідного для підтримання належного контролю бронхіальної астми. Найвища доза (2 мг на добу) для дітей до 12 років повинна призначатися тільки дітям з тяжким перебігом астми і на обмежений період часу.

Бронхіальна астма

Початок терапії

На початку лікування, під час періодів загострення бронхіальної астми та при зменшенні чи припиненні перорального прийому глюкокортикостероїдів рекомендована доза ПульмікОРТУ становить:

Дорослі (в тому числі люди літнього віку): зазвичай 1-2 мг двічі на добу. У дуже тяжких випадках дозу можна в подальшому підвищити.

Діти віком 12 років та старші: дозування таке ж саме, як для дорослих.

Діти віком від 6 місяців до 12 років: 0,5-1 мг двічі на добу.

Підтримуюча терапія

Підтримуюча доза повинна підбиратись індивідуально і дорівнювати найнижчій дозі, при якій у пацієнта відсутні симптоми захворювання.

Дорослі (в тому числі люди літнього віку і діти віком від 12 років): 0,5-1 мг двічі на добу.

Діти віком від 6 місяців до 12 років: 0,25-0,5 мг двічі на добу.

Пацієнти, які перорально приймають глюкокортикоїди як підтримуючу терапію

Пульмікорт дає можливість відмінити або значно знизити дозу глюкокортикостероїдів для перорального застосування з метою підтримання контролю бронхіальної астми.

На початку переходу з пероральних стероїдів пацієнт має бути у відносно стабільному стані. Протягом 10 днів застосовують високу дозу Пульмікорта у комбінації з дозою перорального стероїду, яку застосовували раніше. Після цього дозу пероральних стероїдів слід поступово зменшувати до найменшого можливого рівня, наприклад на 2,5 мг преднізолону або еквівалента на місяць. Часто застосування перорального стероїду можна повністю припинити.

Розподіл дози та змішуваність

Пульмікорт, суспензію для розпилення, можна змішувати з 0,9 % фізіологічним розчином та з розчинами для аерозолів, що містять тербуталін, сальбутамол, фенотерол, ацетилцистеїн, натрію кромоглікат чи іпратропіуму бромід. Суміш слід використати протягом 30 хвилин.

Таблиця рекомендацій з дозування

Доза (мг)	Об'єм препарату	
	Пульмікорт, суспензія для розпилення	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл	-
0,5	2 мл	1 мл
0,75	3 мл	-
1,0	4 мл	2 мл
1,5	6 мл	3 мл
2,0	8 мл	4 мл

Пацієнтам, для яких бажано підвищити терапевтичний ефект, особливо пацієнтам без великої кількості слизу в дихальних шляхах, рекомендується збільшити дозу Пульмікорта замість комбінованого лікування пероральними кортикостероїдами, що пов'язано з меншим ризиком виникнення системних побічних ефектів.

Круп

Для дітей віком від 6 місяців, хворих на круп, звичайна доза становить 2 мг розпиленого будесоніду. Цю дозу застосовують за один прийом або двічі по 1 мг з інтервалом 30 хвилин. Введення препарату можна повторювати кожні 12 годин, усього максимум до 36 годин або до клінічного покращення.

Інструкції для правильного застосування Пульмікорта

Контейнер необхідно відкріпити від смужки, обережно збовтати і відкрити, відламавши вушко наконечника. Вміст контейнера обережно видавлюють у чашу небулайзера. Порожній контейнер видаляють, а чашу небулайзера накривають кришечкою.

Пульмікорт повинен вводитися за допомогою струменевого небулайзера з насадкою або відповідною дихальною маскою. Небулайзер слід під'єднати до повітряного компресора, що забезпечує достатній потік повітря (6-8 л/хв), а об'єм наповнення має становити 2-4 мл.

Пульмікорт, суспензію для розпилення, вдихають за допомогою струменевого небулайзера з насадкою або відповідною дихальною маскою.

Примітка. Важливо, щоб пацієнт

- уважно прочитав інструкції для застосування, наведені у листку з інформацією для пацієнта, що вкладається в упаковку кожного небулайзера;
- розумів, що ультразвукові небулайзери не придатні для введення Пульмікорта, а тому не рекомендується їх використовувати;
- був поінформований про можливість змішування Пульмікорта з 0,9 % фізіологічним розчином та з розчинами для розпилення, що містять тербуталін, сальбутамол, фенотерол, ацетилцистеїн, натрію кромоглікат та іпратропію бромід. Суміш слід використовувати протягом 30 хвилин;
- промивав ротову порожнину водою після інгаляції призначеної дози, щоб звести до мінімуму ризик розвитку мікозу ротоглотки;

- вмивав водою шкіру обличчя після застосування дихальної маски, щоб запобігти подразненню;
- належним чином очищував та зберігав небулайзер згідно з інструкціями виробника.

Дозування Пульмікورتу потрібно коригувати залежно від потреб кожного конкретного пацієнта.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження, повідомлення у літературі та постмаркетинговий досвід свідчать про можливість виникнення нижчезазначених небажаних побічних реакцій:

<p>Поширені (>1/100, <1/10)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Легке подразнення горла • Кандидозна інфекція ротоглотки • Захриплість • Кашель
<p>Поодинокі (>1/10000, <1/1000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Нервозність, занепокоєння, депресія, порушення поведінки • Реакції гіперчутливості негайного та відстроченого типу, в тому числі висипання, контактний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактична реакція • Синці • Дисфонія • Захриплість*

*у поодиноких випадках спостерігається у дітей

Кандидозна інфекція ротоглотки виникає внаслідок відкладення лікарського засобу. Ополіскування ротової порожнини водою після кожного застосування препарату мінімізує цей ризик. Як і при будь-якій інгаляційній терапії, в окремих випадках можливий розвиток парадоксального бронхоспазму. На тлі застосування інгаляційних кортикостероїдів можуть виникати системні ефекти, зокрема якщо високі дози приймають протягом тривалого часу. Ці ефекти є значно менш ймовірними при інгаляційному лікуванні, ніж при застосуванні пероральних кортикостероїдів. Можливі системні ефекти включають пригнічення кори надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, катаракту і глаукому. Ефект, вірогідно, залежить від дози, часу експозиції, одночасного та попереднього лікування кортикостероїдами, а також індивідуальної чутливості.

У деяких випадках, коли застосовувалася дихальна маска, повідомлялося про подразнення шкіри обличчя. Для запобігання цьому після застосування маски слід умиватися.

Передозування.

Пульмікорт містить 0,1 мг/мл динатрію едетату, що, як доведено, спричиняє звуження бронхів, якщо його рівень перевищує 1,2 мг/мл. Гостре передозування Пульмікорту не становить клінічно значущої проблеми.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані, одержані під час приблизно 2000 вагітностей, не виявили будь-якого підвищеного ризику порушень розвитку, які були б результатом лікування будесонідом. Дослідження на тваринах продемонстрували, що глюкокортикостероїди можуть спричинити порушення розвитку, проте ці дані не вважаються значущими для людей при застосуванні рекомендованих доз, але терапію інгаляційним будесонідом потрібно регулярно переглядати і застосовувати препарат у найнижчій ефективній дозі.

Введення будесоніду під час вагітності вимагає ретельного зважування переваг для матері порівняно з ризиком для плода. Інгаляційним глюкокортикостероїдам слід надавати перевагу перед пероральними глюкокортикостероїдами з огляду на меншу вираженість системних ефектів при застосуванні у дозах, необхідних для досягнення однакової відповіді з боку органів дихання.

Період годування груддю

Будесонід проникає у грудне молоко. Однак при застосуванні терапевтичних доз Пульмікорт не очікується жодного впливу на дитину. Пульмікорт може застосовуватися під час годування груддю.

Діти.

Пульмікорт застосовують дітям віком від 6 місяців, хворим на бронхіальну астму та круп.

Особливості застосування.

Камеру небулайзера очищують після кожного використання. Камеру небулайзера та насадку чи дихальну маску миють гарячою водою з м'якими миючими засобами. Добре ополіскують і сушать, під'єднавши камеру небулайзера до компресора або до вхідного отвору для повітря.

Спеціальний нагляд необхідний при застосуванні препарату пацієнтам з туберкульозом легень та вірусними інфекціями дихальних шляхів.

Пацієнти без залежності від стероїдів. Терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 10 днів. Пацієнтам з надмірною продукцією слизового секрету в бронхах спершу можна застосовувати короткочасний (близько 2 тижнів) додатковий курс пероральних кортикостероїдів. Після курсу пероральних ліків достатнім лікуванням повинен бути Пульмікорт.

Пацієнти із залежністю від стероїдів. Починати перехід з пероральних стероїдів на Пульмікорт можна, коли пацієнт перебуває у відносно стабільній фазі захворювання. У таких випадках приблизно протягом 10 днів Пульмікорт приймають у комбінації з дозою пероральних стероїдів, які застосовували до того.

Після цього дозу пероральних стероїдів слід поступово зменшувати (наприклад на 2,5 міліграма преднізолону чи еквівалента щомісяця), доки не буде досягнуто найнижчої можливої дози. У багатьох випадках можливе повне заміщення пероральних стероїдів Пульмікортом.

Під час переходу з терапії пероральними стероїдами на Пульмікорт у більшості випадків спостерігається зменшення системної дії кортикостероїдів, що може призвести до появи симптомів алергії або артриту, таких як риніт, екзема та м'язово-суглобовий біль. З приводу цих станів необхідно призначити специфічне лікування. У поодиноких випадках можливі такі симптоми, як стомленість, головний біль, нудота, блювання, які вказують на системну недостатність глюкокортикостероїдів. У таких випадках може бути потрібне тимчасове підвищення дози перорального стероїду.

Як і у випадках з іншими видами інгаляційної терапії, може виникнути парадоксальний бронхоспазм, що супроводжується посиленням хрипів одразу після процедури. Якщо виникають тяжкі реакції, слід зробити переоцінку лікування та, за необхідності, розпочати альтернативну терапію.

Тривале лікування інгаляційними кортикостероїдами у високих дозах, особливо вищих, ніж рекомендовані дози, може спричинити клінічно значуще пригнічення кори надниркових залоз. У стресових ситуаціях чи на період планового оперативного втручання можна призначити додаткову системну кортикостероїдну терапію.

При застосуванні будь-якого інгаляційного кортикостероїду можуть виникати системні ефекти, особливо при призначенні високих доз протягом тривалого періоду часу. Ймовірність виникнення таких ефектів значно менша при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів, ніж пероральних. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні риси, пригнічення функції надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісток, катаракту і глаукому. Тому дозу інгаляційних кортикостероїдів слід титрувати до найменшої ефективної дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми.

Вплив на ріст.

У дітей, які одержують довготривале лікування інгаляційними кортикостероїдами, рекомендований регулярний моніторинг росту. Якщо ріст сповільнюється, терапію слід переглянути з метою зниження дози інгаляційного кортикостероїду, по можливості до найнижчої дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми. Користь від терапії кортикостероїдами слід розглядати порівняно з можливим ризиком пригнічення росту. Крім того, важливо направити пацієнта на консультацію до дитячого пульмонолога.

Пульмікорт не призначений для швидкого усунення гострих епізодів бронхіальної астми, що вимагають застосування інгаляційних бронходилататорів короткої дії. Якщо у пацієнта лікування

бронходилататорами короткої дії не ефективно, або якщо вони потребують більше інгаляцій, ніж звичайно, необхідне медичне втручання. У такій ситуації слід розглянути питання стосовно потреби у посиленні звичайної терапії, наприклад, за рахунок збільшення дози інгаляційного будесоніду чи додавання бета-агоніста тривалої дії або призначення курсу пероральних глюкокортикостероїдів. Знижена печінкова функція може мати вплив на здатність виводити глюкокортикостероїди. Однак плазмовий кліренс після внутрішньовенного введення будесоніду був близьким за значенням у пацієнтів з цирозом печінки та у здорових добровольців. Після перорального прийому системна біодоступність будесоніду зростала внаслідок погіршення печінкової функції за рахунок зниження пресистемного метаболізму. Клінічне значення цих змін для лікування Пульмікортом остаточно не з'ясоване, оскільки дані стосовно інгаляційного будесоніду відсутні, але можна очікувати підвищення рівня препарату в плазмі і, таким чином, підвищення ризику системних небажаних реакцій.

Клінічні дослідження показали, що пероральний прийом кетоконазолу та ітраконазолу (відомих інгібіторів активності CYP3A4 в печінці та слизовій оболонці кишечника) спричиняє зростання системної експозиції будесоніду. Слід уникати супутнього лікування кетоконазолом, ітраконазолом або іншими потужними інгібіторами CYP3A4. Якщо це неможливо, інтервал між застосуванням цих лікарських засобів має бути якомога довшим. Також слід розглянути можливість зменшення дози будесоніду.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Пульмікорт не впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм будесоніду відбувається переважно за участю CYP3A4 – одного з ферментів цитохрому P450. Внаслідок цього інгібітори даного ферменту, наприклад кетоконазол та ітраконазол, можуть підвищувати системну експозицію будесоніду. Існує ймовірність, що інші сильнодіючі інгібітори CYP3A4 також призводять до суттєвого підвищення рівня будесоніду в плазмі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Будесонід є глюкокортикостероїдом із сильною місцевою протизапальною дією, з низькою частотою та тяжкістю небажаних ефектів, характерних для пероральних кортикостероїдів.

Точний механізм дії глюкокортикостероїдів при лікуванні бронхіальної астми остаточно не з'ясований. Протизапальні ефекти, такі як інгібування вивільнення медіаторів запалення та пригнічення опосередкованої цитокінами імунної відповіді, ймовірно, відіграють важливу роль.

Клінічне дослідження за участю пацієнтів з астмою, в якому порівнювались інгаляційна та пероральна лікарські форми будесоніду в дозах, розрахованих для досягнення близької за значенням системної біодоступності, показало статистично значущу перевагу ефективності інгаляційного будесоніду порівняно з плацебо; пероральний будесонід такої переваги не продемонстрував. Таким чином, терапевтичний ефект стандартних доз інгаляційного будесоніду може значною мірою пояснюватися безпосередньою дією на дихальні шляхи.

У провокаційному дослідженні в результаті попереднього лікування будесонідом протягом 4 тижнів спостерігалось зменшення звуження бронхів при астматичних реакціях як негайного, так і пізнього типів.

Доведено також, що у пацієнтів з гіперреактивністю будесонід знижує реактивність дихальних шляхів на гістамін та метахолін.

Терапія інгаляційним будесонідом ефективно використовувалася для профілактики спричинених фізичним навантаженням нападів бронхіальної астми.

Обмежені дані з довгострокових досліджень свідчать, що більшість дітей та підлітків, які застосовували інгаляційний будесонід, врешті досягають свого відповідного росту у дорослому віці. Однак відзначалося невелике початкове, хоча й минує, сповільнення росту (близько 1 см). У більшості випадків воно спостерігається протягом першого року лікування.

Після одноразової пероральної інгаляції будесоніду, що доставлявся за допомогою інгалятора сухого порошку, покращення легеневої функції досягається протягом кількох годин. Було показано,

що після терапевтичного застосування пероральних інгаляцій будесоніду у вигляді сухого порошку, покращення легеневої функції наставало протягом 2 днів від початку лікування, хоча максимальний ефект міг не досягатися до 4 тижнів.

У дослідженнях за участю здорових добровольців при застосуванні препарату Пульмікорт спостерігався дозозалежний вплив на рівень кортизолу у плазмі крові і сечі. Препарат Пульмікорт при застосуванні у рекомендованих дозах значно менше впливає на функцію надниркових залоз, ніж преднізон у дозі 10 мг, що підтверджено аналізами на АКТГ.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно через 10-30 хвилин після початку розпилення та становить приблизно 4 нмоль/л після застосування дози 2 мг. У дорослих легеневий розподіл будесоніду, що застосовується через небулайзер, становить приблизно 15 % від номінальної дози і від 40% до 70% дози, доставленої пацієнтам. Системна доступність після застосування через струменевий небулайзер також становить приблизно 15 % від номінальної дози, невелика частина цієї кількості зумовлена всмоктуванням препарату, що був проковтнутий.

Розподіл та метаболізм

Зв'язування з протеїнами плазми становить приблизно 85-90 %.

Об'єм розподілу становить приблизно 3 л/кг.

Будесонід піддається значному ($\approx 90\%$) метаболізму першого проходження у печінці до метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6 β -гідроксибудесоніду та 16 α -гідроксипреднізолону, становить менше 1% від активності будесоніду. Метаболізм будесоніду відбувається переважно за участю CYP3A4, підродини цитохрому P450.

Виведення

Будесонід виводиться шляхом метаболізму, який зумовлений головним чином ензимом CYP3A4. Метаболіти виводяться із сечею у незмінній або кон'югованій формі.

У здорових дорослих добровольців для будесоніду характерний високий системний кліренс (приблизно 1,2 л/хв), а кінцевий період напіввиведення будесоніду після внутрішньовенного введення в середньому становить 2-3 години.

У сечі виявляються лише незначні кількості незміненого будесоніду. Фармакокінетичні показники будесоніду є пропорційними дозі при клінічно значущих дозах.

Діти

У дітей віком 4-6 років, які страждають на бронхіальну астму, максимальна концентрація у плазмі досягається в межах 20 хв після початку розпилення та становить приблизно 2,4 нмоль/л після прийому дози 1 мг. У пацієнтів віком 4-6 років, які страждають на бронхіальну астму, системна доступність будесоніду після інгаляції через струменевий небулайзер (*Pari LC Jet Plus* з компресором *Pari Master*) становить приблизно 6 % номінальної дози та 26 % дози, доставленої пацієнту. У дітей віком 4-6 років, які страждають на бронхіальну астму, системний кліренс будесоніду становить приблизно 0,5 л/хв. Діти (на 1 кг маси тіла) мають кліренс, що приблизно на 50 % перевищує кліренс у дорослих. У дітей, які страждають на бронхіальну астму, кінцевий період напіввиведення будесоніду після інгаляції становить приблизно 2,3 години. Приблизно такий же він і у здорових добровольців.

Максимальна концентрація та площа під кривою «концентрація-час» після застосування одноразової дози 1 мг будесоніду шляхом розпилення у дітей віком 4-6 років є порівнянними з цими показниками у здорових дорослих добровольців, які одержували будесонід у такій же дозі через таку ж систему розпилення.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: легко ресуспендована суспензія білого або майже білого кольору в контейнерах з поліетилену, що містять разову дозу.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Відкритий контейнер слід використати протягом 12 годин.

Після розкриття конверта контейнери, що в ньому містяться, слід використати протягом 3 місяців.

Якщо застосовують тільки 1 мл суспензії, решта суспензії не є стерильною і підлягає негайному видаленню.

Зберігати нерозкриті контейнери в конверті для захисту від світла.

Упаковка.

По 2 мл препарату в контейнері, по 5 контейнерів у конверті; по 4 конверти у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden.

Місцезнаходження.

Кварнбергагатан 12, Содертал'є, 15185, Швеція/ Kvarnbergagatan 12, Sodertalje, 15185, Sweden.