**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан»

от «20» 10 2021 г.

 №N043908 (0.25 мг/мл)

 №N043904 (0.5 мг/мл)

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пульмикорт, суспензия для ингаляций дозированная 0.25 мг/мл и 0.5 мг/мл

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Будесонид

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл суспензии содержит

*активное вещество* - будесонид микронизированный, 0.25 мг или 0.5 мг соответственно

Полный список вспомогательных веществ см. в [пункте 6.1](#Par2319).

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Суспензия для ингаляций дозированная.

Суспензия от белого до почти белого цвета, легко ресуспендируемая при образовании осадка*.*

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1. Показания к применению**

- бронхиальная астма

- обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов без признаков острой дыхательной недостаточности

- ложный круп очень тяжелой степени тяжести (cтенозирующий ларинготрахеит), при котором показана госпитализация

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

***Бронхиальная астма***

Доза препарата подбирается индивидуально. В том случае, если рекомендуемая суточная доза не превышает 1мг/сутки, всю дозу препарата можно принять за один прием (единовременно). Если требуемая суточная доза выше 1мг/сутки, то рекомендуется разделить ее на 2 приема. Для детей максимальная суточная доза (2мг/сутки) должна назначаться только в случае тяжелой астмы и в течение ограниченного периода времени. Поддерживающая доза должна быть наименьшей эффективной дозой.

*Рекомендуемая начальная доза*

*Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет*: 0.5- 1 мг в сутки.

*Дети в возрасте от 12 лет и старше, взрослые/пожилые пациенты*: 1- 2 мг в сутки, разделенная на 2 приема. В очень тяжелых случаях доза может быть увеличена.

*Доза при поддерживающем лечении*

*Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет*: 0.25- 0.5 мг два раза в сутки.

*Дети в возрасте от 12 лет и старше, взрослые/пожилые пациенты*: 0.5- 1 мг два раза в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена.

У пациентов с бронхиальной астмой, у которых желательно достижение более выраженного терапевтического эффекта, увеличение дозы лекарственного препарата Пульмикорт может быть предпочтительнее терапии в комбинации с пероральными кортикостероидами ввиду более низкого риска развития системных побочных эффектов.

Использование препарата Пульмикорт может заменить или значительно снизить дозировку пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над бронхиальной астмой. Переход от пероральных стероидов к препарату Пульмикорт должен проводиться в период относительной стабилизации состояния пациента. Затем вводят высокую дозу препарата Пульмикорт в комбинации с ранее применявшейся дозой пероральных стероидов в течение примерно 10 дней.

После этого дозу пероральных стероидов следует постепенно снижать (например, на 2.5 миллиграмма преднизолона или эквивалентного препарата каждый месяц) до минимально возможного уровня. Во многих случаях можно полностью заменить пероральный стероид на препарат Пульмикорт. Дополнительная информация о прекращении приема кортикостероидов представлена в разделе «Особые указания и меры предосторожности при применении».

*Время до развития эффекта при бронхиальной астме*

После введения начальной дозы препарата развитие эффекта ожидается через несколько часов. Полный терапевтический эффект развивается только через несколько недель лечения.

***Обострение ХОБЛ***

*Взрослые пациенты* должны получать препарат в суточной дозе 4 - 8 мг, разделенные на 2–4 приема, до достижения клинического улучшения, но не более 10 дней.

Использование будесонида с помощью небулайзера у пациентов с обострениями ХОБЛ с дыхательной недостаточностью, требующих инвазивной механической вентиляции легких или госпитализации в отделение интенсивной терапии в клинических исследованиях не изучалось.

Время до развития эффекта при обострении ХОБЛ

После ингаляционного введения препарата Пульмикорт, суспензия для ингаляций дозированная, для лечения обострений ХОБЛ время до улучшения симптомов сопоставимо с введением системных кортикостероидов.

***Ложный круп***

*Для лечения младенцев и детей* с крупом рекомендуемая доза будесонида при использовании небулайзера составляет 2 мг. Доза вводится однократно или делится на 2 раза (по 1 мг) с интервалом в 30 минут. Введение можно повторять каждые 12 часов в течение не более 36 часов или до улучшения клинических симптомов.

В случаях, когда ребенок не может самостоятельно сделать вдох через небулайзер, применяется специальная маска.

**Особые группы пациентов**

*Пациенты, получающие пероральные глюкокортикостероиды*

Отмену пероральных глюкокортикостероидов необходимо начинать на фоне стабильного состояния здоровья пациента. В течение 10 дней необходимо принимать высокую дозу препарата Пульмикорт совместно с приемом пероральных глюкокортикостероидов в привычной дозировке. В дальнейшем в течение месяца следует постепенно снижать дозу пероральных глюкокортикостероидов (например, по 2.5 мг преднизолона или его аналога) до минимальной эффективной дозы. Во многих случаях удаётся полностью отказаться от приёма пероральных глюкокортикостероидов.

Поскольку препарат Пульмикорт, применяемый в виде суспензии с помощью небулайзера, попадает в легкие при вдохе, важно проинструктировать пациента вдыхать препарат через мундштук небулайзера спокойно и ровно.

Нет данных о применении будесонида у пациентов с почечной недостаточностью или нарушением функции печени. Принимая во внимание тот факт, что будесонид выводится путем биотрансформации в печени, можно ожидать увеличения длительности действия препарата у пациентов с выраженным циррозом печени.

Нарушении функции печени или почек

Опыт применения у пациентов с нарушением функции печени или почек отсутствует. Поскольку будесонид выводится преимущественно путем метаболизма в печени, у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать повышенную экспозицию.

**Таблица для определения дозы**

|  |  |
| --- | --- |
| **Доза, мг** | **Объем препарата****Пульмикорт, суспензия для ингаляций** |
| **0.25****0.5****0.75****1****1.5****2****4** | **0.25 мг/мл 0.5 мг/мл** **1 мл -** **2 мл -** **3 мл -** **2 мл** **- 3 мл** **- 4 мл** **8 мл**  |

\*- следует разбавить 0.9% раствором натрия хлорида или раствором для небулайзера до объема 2 мл

**Способ применения**

***Применение препарата Пульмикорт, суспензия для ингаляций с помощью небулайзера***

Пульмикорт в виде суспензии применяется для ингаляций с использованием соответствующего небулайзера, оснащенного мундштуком и/или специальной маской.

Поскольку будесонид в виде препарата Пульмикорт, суспензия для ингаляций дозированная, попадает в легкие при вдохе, важно, чтобы пациент вдыхал спокойно и равномерно через мундштук небулайзера.

Количество будесонида, доставляемого пациенту, варьируется от 11 до 22 % от количества, введенного в небулайзер, и зависит от следующих факторов:

- продолжительность ингаляции;

- объем наполнения;

- технические характеристики компрессора (двигателя) и небулайзера;

- дыхательный объем пациента;

- использование лицевой маски или мундштука.

Небулайзер соединяется с компрессором для создания необходимого воздушного потока (5-8л/мин), который имеет также важное значение, объем заполнения небулайзера должен составлять 2- 4 мл. Вводимая доза для маленьких детей увеличивается за счет использования плотно прилегающей лицевой маски. В случаях, когда ребенок не может самостоятельно сделать вдох через небулайзер, применяется специальная маска.

Важно проинформировать пациента:

- внимательно прочитать инструкцию по использованию препарата;

- для применения препарата Пульмикортсуспензия для ингаляций не допускаются ультразвуковые небулайзеры так как они доставляют пациенту слишком низкую дозу будесонида. Небулайзер и компрессор (двигатель) должны быть отрегулированы таким образом, чтобы большая часть капель жидкости имела размеры в диапазоне от 3 до 5 микрометров;

- перед вскрытием ампулу с разовой дозой препарата необходимо осторожно встряхнуть;

- Пульмикорт, суспензию для ингаляций смешивают с 0.9 % раствором натрия хлорида или с растворами тербуталина, сальбутамола, фенотерола, ацетилцистеина, натрия кромогликата и ипратропиума бромида; разбавленную суспензию следует использовать в течение 30 мин;

- после ингаляции следует прополоскать рот водой для снижения риска инфекционного поражения ротоглотки;

- для предотвращения раздражения кожи после использования маски следует промыть кожу лица водой;

- рекомендуется регулярно проводить очистку небулайзера в соответствии с указаниями изготовителя. Камеру и мундштук или маску для лица промывают теплой проточной водой и используют мягкое моющее средство. Тщательно промывают и высушивают камеру, подключив ее к компрессору или воздухозаборнику. Пациенту рекомендуется ознакомится с инструкцией по эксплуатации небулайзера для дополнительной информации по очистке устройства.

**4.3. Противопоказания**

- повышенная чувствительность к будесониду или другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1

- активная форма туберкулеза легких

- детский возраст до 3 месяцев (для лечения бронхиальной астмы)

- первичное лечение астматического статуса или других неотложных эпизодов астмы, где необходима интенсивная терапия

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

*Общие указания*

Препарат Пульмикорт не предназначен для быстрого снятия симптомов обострений астмы; в этих целях используют бронхорасширяющие средства быстрого действия. Если лечение бронходилататором быстрого действия оказывается неэффективным, или требуется проведение большего числа ингаляций, чем обычно, пациент должен обратиться к врачу. В этой ситуации может потребоваться повышение доз регулярно принимаемых препаратов (например, ингаляционного будесонида) или добавление к терапии бета-агонистов длительного действия и проведение курса терапии пероральными глюкокортикостероидами.

*Переход с пероральных стероидов*

Из-за возможного риска ослабления функции надпочечников особое внимание необходимо уделять пациентам, которые переводятся с пероральных глюкокортикостероидов на ингаляционные глюкокортикостероиды (Пульмикорт) или в случае, когда можно ожидать нарушение функции гипофизарно-надпочечниковой системы. Также особое внимание следует уделять пациентам, принимавшим высокие дозы глюкокортикостероидов или длительно получавшим максимально высокие рекомендованные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов. У таких пациентов следует с особой осторожностью снижать дозу системных глюкокортикостероидов и контролировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую функцию. В стрессовых ситуациях у таких пациентов могут проявиться признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности. При стрессах или в случаях хирургического вмешательства рекомендуется проводить дополнительную терапию системными глюкокортикостероидами.

При переходе с пероральных глюкокортикостероидов на Пульмикорт, пациенты могут почувствовать ранее наблюдавшиеся симптомы, такие как мышечные боли или боли в суставах. В таких случаях может понадобиться временное увеличение дозы пероральных глюкокортикостероидов. В редких случаях могут наблюдаться такие симптомы как чувство усталости, головная боль, тошнота и рвота, указывающие на системную недостаточность глюкокортикостероидов.

*Системные эффекты ингаляционных кортикостероидов*

При использовании любых ингаляционных кортикостероидов, особенно в течение длительного времени и в высоких дозах возможно развитие системных эффектов, хотя вероятность этого значительно ниже, чем при использовании пероральных глюкокортикостероидов. К возможным системным эффектам относят: синдром Кушинга, кушингоидные симптомы, подавление функции коры надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта, глаукома и, в более редких случаях, психические и поведенческие нарушения, включая психомоторную гиперактивность, расстройство сна, тревогу, депрессию и агрессивное поведение (особенно у детей). Поэтому очень важным является использование минимальной дозы ингаляционного кортикостероида, позволяющей обеспечивать эффективный контроль симптомов астмы.

У пациентов могут наблюдаться реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, высыпания, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек. Следует прекратить применение препарата Пульмикорт в случае возникновения таких реакций.

Замена пероральных глюкокортикостероидов на ингаляционные иногда приводит к проявлению сопутствующей аллергии, например, ринита и экземы, которые ранее купировались системными препаратами.

*Совместное применение с другими лекарственными средствами*

Следует избегать совместного назначения препарата Пульмикорт с кетоконазолом, итраконазолом или другими потенциальными ингибиторами CYP3A4. В случае если такая комбинация необходима, следует увеличить время между приемом препаратов до максимально возможного.

Пациенты не имеющие стероидную зависимость: терапевтический эффект обычно достигается в течение 10 дней. Пациентам с избыточной секрецией слизи в бронхах предварительно можно назначить короткий (около 2 недель) дополнительный курс терапии пероральными глюкокортикостероидами, после завершения которого достаточной должна быть монотерапия будесонидом.

*Бронхоспазм*

Также как и при применении другой ингаляционной терапии, сразу же после использования препарата может наблюдаться парадоксальный бронхоспазм. В случае выраженного бронхоспазма необходимо пересмотреть применяемое лечение и при необходимости назначить альтернативные методы лечения.

## Нарушение функции почек

Снижение функции печени оказывает влияние на выведение кортикостероидов, замедляя выведение и увеличивая системную экспозицию. Следует учитывать возможность развития системных побочных эффектов.

*Влияние на рост у детей и подростков*

У детей и подростков, получающих лечение глюкокортикостероидами (независимо от способа доставки) в течение продолжительного периода, рекомендуется регулярно контролировать показатели роста, в связи с тем, что применение глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы может вызывать нарушение роста. При назначении глюкокортикостероидов следует принимать во внимание соотношение пользы применения препарата и возможного риска замедления роста. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность направления пациента к педиатру-пульмонологу/аллергологу.

*Кандидоз полости рта*

Для сведения к минимуму риска грибкового поражения ротоглотки следует проинструктировать пациента о необходимости тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата.

*Инфекции дыхательных путей*

Пациенты, получающие кортикостероиды в дозах, оказывающих иммуносупрессивное действие, должны быть предупреждены о необходимости избегать контактов с больными ветряной оспой или корью и, если контакт все же произошел, незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу. В случае контакта не иммунизированного и не переболевшего ветряной оспой ребенка с такими больными, необходимо незамедлительного проконсультироваться с врачом. Пациенты должны быть проинформированы о потенциальной возможности усугубления туберкулеза, грибковых, бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций или простого герпеса века.

*Пневмония у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)*

У пациентов с ХОБЛ, получавших ингаляционные кортикостероиды, наблюдалось увеличение частоты развития пневмонии, включая пневмонию, требующую госпитализации. Есть данные, указывающие на повышенный риск пневмонии при увеличении дозы стероида, но это достоверно не продемонстрировано во всех исследованиях.

Нет достоверных клинических данных в пользу внутриклассовых различий в величине риска пневмонии среди ингаляционных кортикостероидных препаратов.

Врачам необходимо сохранять бдительность на предмет возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические симптомы пневмонии совпадают с симптомами обострения ХОБЛ.

Факторы риска пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ) и тяжёлую степень ХОБЛ.

Пациенты с высоким риском снижения минеральной плотности костной ткани должны быть предупреждены, что применение кортикостероидов может привести к осложнениям.

*Нарушение зрения*

При применении системных и топических кортикостероидов может отмечаться нарушение зрения. Если у пациента присутствуют такие симптомы, как нечёткость зрения или другие расстройства зрения, необходимо обратиться к офтальмологу для оценки возможных причин, которые включают катаракту, глаукому или такие редкие заболевания как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХР), которые наблюдались после применения системных и топических кортикостероидов.

***С осторожностью*** (требуется более тщательное наблюдение) назначают пациентам с грибковыми, вирусными и бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени. При назначении следует принимать во внимание возможное проявление системного действия глюкокортикостероидов.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.**

Не наблюдалось взаимодействия будесонида с другими препаратами, используемыми при лечении бронхиальной астмы.

Метаболизм будесонида происходит преимущественно с участием CYP 3A4. В результате чего, ингибиторы этого фермента, например, кетоконазол, итраконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, могут повышать системную экспозицию будесонида в несколько раз. Поскольку данные по дозировке отсутствуют, рекомендуется избегать совместного применения этих препаратов. В случае необходимости приема этих препаратов и будесонида следует увеличить время между приёмом препаратов до максимально возможного, а также можно рассмотреть возможность снижения дозы будесонида. Одновременное применение итраконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки с ингаляционным будесонидом (разовая доза 1000 мкг) может привести к существенному повышению концентрации последнего в плазме крови (в среднем в 4 раза).

Повышение концентрации будесонида в плазме крови и усиление эффектов кортикостероидов может наблюдаться при одновременном применение с эстрогенами или гормональными контрацептивами, однако при применении будесонида вместе с комбинированными пероральными контрацептивами в низких дозах этот эффект не наблюдался.

Из-за возможного угнетения функции надпочечников проба со стимуляцией АКТ для диагностики гипофизарной недостаточности может давать ошибочные результаты (низкие значения).

**4.6. Фертильность, беременность и лактация.**

*Беременность*

Исследования на животных показали, что глюкокортикостероиды могут вызывать нарушение развития. Маловероятно, что эти результаты релевантные в отношении людей. На фоне приема беременными женщинами препарата Пульмикорт не выявлено повышения риска аномалий развития у плода, тем не менее, нельзя полностью исключить риск их развития, поэтому во время беременности следует использовать минимальную эффективную дозу препарата Пульмикорт, также учитывая риск ухудшения течения бронхиальной астмы. При назначении препарата следует учитывать соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка.

*Кормление грудью*

Будесонид выделяется с грудным молоком. Однако при применении препарата Пульмикорт в терапевтических дозах не ожидается никакого влияния на грудного ребенка, поскольку системная экспозиция у детей, находящихся на грудном вскармливании, незначительна. При назначении препарата следует учитывать соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.**

Пульмикорт не влияет на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**4.8. Нежелательные реакции.**

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неуточненной частоты (невозможно оценить частоту из полученных данных).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система органов** | **Частота**  | **Нежелательные реакции** |
| **Инфекционные и паразитарные заболевания** | Часто  | Кандидоз ротоглотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ) |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** | Редко  | Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов\*, включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отёк и анафилактическую реакцию |
| **Нарушения со стороны эндокринной системы** | Редко  | Признаки и симптомы системных эффектов кортикостероидов, включая угнетение функции надпочечников и задержку роста\*\* |
| **Нарушения со стороны органа зрения** | Нечасто Неизвестно | Катаракта Нечёткость зрения, глаукома |
| **Нарушения психики** | НечастоРедко Неизвестно | Беспокойство, депрессияВозбуждённость, нервозность, изменения поведения (преимущественно у детей)Нарушения сна, психомоторная гиперактивность, агрессия |
| **Нарушения со стороны центральной нервной системы** | Нечасто  | Тремор  |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | ЧастоРедко  | Кашель, раздражение слизистой оболочки горлаБронхоспазм, дисфония, охриплость голоса |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** | Редко  | Появление синяков на коже |
| **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани** | Нечасто  | Мышечный спазм |

\* раздражение кожи лица

\*\* у детей

Описание отдельных нежелательных реакций

Иногда при приёме ингаляционных глюкокортикостероидов могут возникать признаки или симптомы, вызываемые действием системных глюкокортикостероидов. Выраженность этих симптомов, вероятно, зависит от дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей и ранее полученной терапии кортикостероидами, а также индивидуальной чувствительности.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Отмечались случаи раздражения кожи лица при использовании небулайзера с маской. Во избежание раздражения лицо следует умывать водой после использования маски.

*Инфекционные и паразитарные заболевания*

Принимая во внимание риск развития кандидоза ротоглотки, пациенту следует ополаскивать рот водой после каждой ингаляции.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Нечастые случаи такого нежелательного явления как катаракта отмечались в ходе исследований в группе плацебо.

*Нарушения психики*

Были проведены клинические испытания с 13119 пациентами, получавшими ингаляционный будесонид, и 7278 пациентами, получавшими плацебо. Частота появления беспокойства составила 0.52% в группе пациентов, получавших ингаляционный будесонид и 0.63% в группе с плацебо, частота депрессии составила 0.67% в группе, получавших ингаляционный будесонид и 1.15% в группе, получавших плацебо.

*Дети*

В связи с риском задержки роста у детей следует регулярно контролировать показатели роста.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9. Передозировка.**

При передозировке препаратом Пульмикорт в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, клинических проявлений не возникает. При длительном использовании препарата в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может развиться системный глюкокортикостероидный эффект в виде гиперкортицизма и подавления функции надпочечников.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамические свойства.**

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Глюкокортикостероиды. Будесонид.

Код АТХ R03ВА02

*Механизм действия*

Будесонид -глюкокортикостероид с мощным местным противовоспалительным действием.

Точный механизм действия глюкокортикостероидов при лечении бронхиальной астмы до конца не изучен. Вероятно, играют роль противовоспалительные эффекты, такие как угнетение высвобождения медиаторов воспаления и подавление опосредованного цитокинами иммунного ответа. Активность будесонида, измеренная как сродство к рецепторам глюкокортикостероидов, примерно в 15 раз выше, чем у преднизолона. *Клиническая эффективность*

Будесонид обладает противовоспалительными эффектами, а именно уменьшеет выраженность бронхиальной обструкции как на ранней, так и на поздней фазе аллергической реакции. - Будесонид уменьшает активность гистамина и метахолина в дыхательных путях у гиперреактивных пациентов.

Исследования показали, что чем раньше будет начато лечение будесонидом после манифестации бронхиальной астмы, тем лучше будет ожидаемая функция легких.

*Клиническая безопасность*

*Влияние на концентрацию кортизола плазмы крови*

Показано дозозависимое воздействие на содержание кортизола в плазме и моче на фоне приёма препарата Пульмикорт. В рекомендованных дозах препарат оказывает значительно меньшее влияние на надпочечную функцию, чем преднизон в дозе 10 мг как было показано в АКТГ тестах.

*Особые популяции пациентов*

*Детский возраст*

*Клиническая эффективность будесонида в форме ингаляций при терапии бронхиальной астмы*

Эффективность препарата Пульмикорт, суспензия для ингаляций для использования с небулайзером изучалась в большом количестве исследований. Было продемонстрировано, что суспензия эффективна и у взрослых и у детей при применении 1-2 раза в сутки для профилактического лечения персистирующей астмы.

У детей старше 3 лет системные эффекты будесонида в дозах до 400 мкг/сутки выявлены не были. В диапазоне доз 400-800 мкг/сутки могут возникать биохимические признаки системных эффектов, а при суточных дозах, превышающих 800 мкг симптомы системных эффектов являются частыми.

Бронхиальная астма, как хроническое заболевание может приводить к задержке роста ребенка. В свою очередь, аналогичный эффект могут вызывать ингаляционные кортикостероиды. Ограниченные данные долгосрочных исследований свидетельствуют, что большинство детей и подростков, у которых применяли ингаляционный будесонид, в конечном итоге достигают соответствующего роста во взрослом периоде. Однако, отмечали первоначальное небольшое, но преходящее, замедление роста (около 1 см). В большинстве случаев задержка роста проявляется в течение первого года лечения.

#### Астма физического усилия

Ингаляционная терапия будесонидом эффективна в предотвращении астмы физического усилия.

#### Клинические обострения ХОБЛ

Несколько исследований применения будесонида через небулайзер в дозе 4–8 мг/сут показали эффективность терапии обострений ХОБЛ.

Эффективность будесонида оценивалась в открытом рандомизированном сравнительном исследовании с участием 78 госпитализированных пациентов с обострениями ХОБЛ в двух параллельных группах, получавших будесонид через небулайзер (n = 37) в дозе 4 мг/сут (2 мг 2 раза/сут) или внутривенную инфузию преднизолона в дозе 120–180 мг/сут (n = 41) в течение 7–14 дней. Пациенты, получавшие будесонид через небулайзер и пациенты, получавшие преднизолон, показали аналогичное улучшение ОФВ1, SpO2 (сатурация, измеренная пульсоксиметрией) и симптомов (Оценочный тест по ХОБЛ™ [CAT]).

В многоцентровом рандомизированном контролируемом простом слепом исследовании с участием 471 пациента с обострениями ХОБЛ пациенты получали будесонид через небулайзер в дозе 6 мг/сут (2 мг 3 р/сут); или внутривенную инфузию метилпреднизолона (40 мг/сут) в течение 10 дней. Клиническая эффективность будесонида при применении через небулайзер по сравнению с системной терапией метилпреднизолоном, определяемая по ОФВ1, PaCO2 и симптомам (CAT), была сопоставима, тогда как PaO2 улучшился в большей степени в группе, получавшей метилпреднизолон.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 199 пациентов с обострениями ХОБЛ пациенты получали будесонид через небулайзер в дозе 8 мг/сут (2 мг 4 р/сут) (n = 71), или 30 мг преднизолона перорально каждые 12 часов (n = 62), или плацебо (n = 66) в течение 3 дней. Улучшение ОФВ1 после применения бронходилататора по сравнению с плацебо составило 0.10 л для будесонида и 0.16 л для преднизолона; разница между активными вариантами терапии не была статистически значимой. Доля пациентов, у которых достигнуто клиническое улучшение ОФВ1 после применения бронходилататора не менее чем на 0.15 л, была больше в группе будесонида через небулайзер (34 %) и в группе преднизолона (48 %), чем в группе плацебо (18 %). Различия были статистически значимыми для обоих активных вариантов терапии по сравнению с плацебо (p < 0.05), но не между активными вариантами терапии.

*Клиническая эффективность при терапии cтенозирующего ларинготрахеита (круп)*

В ряде исследований с участием детей, больных крупом, сравнивали суспензию для ингаляций Пульмикорт с плацебо.

*Эффективность применения у детей с крупом легкой и средней тяжести*

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 87 детей (в возрасте от 7 месяцев до 9 лет), которые были госпитализированы с клиническим диагнозом круп, с целью определения, улучшает ли суспензия для ингаляций Пульмикорт показатели симптомов крупа и сокращает ли такое лечение продолжительность госпитализации. Участники получали начальную дозу (2 мг) суспензия для ингаляций Пульмикорт или плацебо с последующим введением Пульмикорт в дозе 1 мг или плацебо каждые 12 ч. Пульмикорт статистически значимо улучшал показатели оценки крупа через 12 и 24 ч, а также через 2 ч у пациентов с начальной оценкой симптомов крупа на уровне >3 баллов. Продолжительность госпитализации также сокращалась на 33%.

*Эффективность применения у детей с крупом умеренной и тяжелой степени тяжести*

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью сравнения эффективности суспензии для ингаляций Пульмикорт и плацебо в лечении крупа было проведено у 83 младенцев и детей (в возрасте от 6 месяцев до 8 лет), которые были госпитализированы с клиническим диагнозом круп. Пациенты получали суспензию для ингаляций Пульмикорт в дозе 2 мг или плацебо каждые 12 ч, в течение не более 36 ч или до выписки. Общую оценку симптомов крупа определяли перед введением препаратов и через 0, 2, 6, 12, 24, 36 и 48 ч после введения начальной дозы. Через 2 ч в группах с применением суспензии для ингаляций Пульмикорт и плацебо отмечали одинаковое улучшение симптомов крупа и статистически значимые различия между группами отсутствовали. Через 6 ч оценка симптомов крупа в группе, получающей суспензию для ингаляций Пульмикорт была статистически значимо лучше, чем в группе плацебо, и это улучшение по сравнению с плацебо было одинаково очевидным также через 12 и 24 ч.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

*Абсорбция*

Ингалируемый будесонид быстро абсорбируется. У взрослых системная биодоступность будесонида после ингаляции препарата Пульмикорт через небулайзер, составляет приблизительно 15% от общей назначаемой дозы и около 40– 70% от доставленной. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 10-30 минут после начала ингаляции составляет 4 нмоль/л после применения однократной дозы 2 мг

*Распределение*

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 85-90%. Объем распределения будесонида составляет примерно 3л/кг.

*Биотрансформация*

После всасывания будесонид подвергается интенсивной биотрансформации (более 90%) в печени с образованием метаболитов с низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов 6β-гидрокси-будесонида и 16α- гидроксипреднизолона составляет менее 1% глюкокортикостероидной активности будесонида. Будесонид метаболизируется в основном с участием фермента CYP3A4.

*Элиминация*

Метаболиты будесонида выводятся в неизмененном виде или в конъюгированной форме преимущественно через почки. Будесонид в неизмененном виде в моче не обнаруживается. Будесонид обладает высоким системным клиренсом (около 1.2 л/мин), период полувыведения будесонида составляет в среднем 2-3 часа.

Фармакокинетика будесонида пропорциональна величине вводимой дозы препарата.

*Линейность/нелинейность*

Кинетика будесонида пропорциональна дозе при применении в клинически значимых дозах.

*Особые популяции пациентов*

*Детский возраст*

У детей в возрасте 4–6 лет с бронхиальной астмой системный клиренс будесонида составляет примерно 0.5 л/мин. Клиренс у детей (на 1 кг массы тела) примерно на 50% превышает таковой у взрослых. У детей с бронхиальной астмой конечный период полувыведения будесонида после ингаляции составляет примерно 2.3 часа, что сопоставимо с аналогичным показателем у здоровых взрослых. У пациентов в возрасте 4–6 лет с бронхиальной астмой системная доступность будесонида после ингаляции препарата Пульмикорт суспензия для ингаляций через струйный небулайзер составляет приблизительно 6% номинальной дозы и 26% дозы, доставленной пациенту. Системная биодоступность у детей приблизительно в 2 раза ниже, чем у взрослых. У детей в возрасте 4–6 лет с астмой максимальная концентрация в плазме крови достигается в пределах 20 мин после начала распыления и составляет приблизительно 2.4 нмоль/л после приема дозы 1 мг. Экспозиция (Cmax и AUC) будесонида после приема однократной дозы 1 мг путем распыления у детей в возрасте 4–6 лет являются сопоставимыми с этими показателями у здоровых взрослых добровольцев, получавших будесонид в такой же дозе через такую же систему распыления.

Фармакокинетика будесонида у пациентов с нарушением функции почек неизвестна. У пациентов с заболеваниями печени может увеличиваться время нахождения будесонида в организме.

**5.3. Данные доклинической безопасности**

В исследованиях токсичности будесонид вызывал лишь ожидаемые эффекты глюкокортикоидов. Не было обнаружено генотоксических эффектов при введении будесонида.

В исследованиях репродуктивной функции на животных кортикостероиды, такие как будесонид, вызывали нарушения развития (незаращение твердого неба, скелетные мальформации). Однако эти результаты исследований на животных нерелевантные в отношении человека в рекомендованных дозах.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ.**

динатрия эдетат

натрия хлорид

полисорбат 80

кислота лимонная безводная

натрия цитрат

вода для инъекций

**6.2. Несовместимость.**

Не применимо

**6.3. Срок годности.**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении.**

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5. Форма выпуска и упаковка.**

По 2 мл препарата в ампулы из полиэтилена низкой плотности с выдавленной линией для вскрытия.

По 5 ампул соединены путем термосваривания в один комплект, который упакован в конверт из многослойной фольги.

По 4 конверта помещают вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках в пачку картонную.

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Швеция

АстраЗенека АБ, СЕ- 151 85, Сёдерталье

Тел.: +46 8 553 260 00

Факс: +46 8 553 290 00

Адрес электронной почты: adverse.events.kz@astrazeneca.com

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,

г. Алматы, 050022

ул. Шевченко, 144

Телефон: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

e-mail: adverse.events.kz@astrazeneca.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№017365 (0.25 мг)

РК-ЛС-5№017366 (0.05 мг)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 12 января 2011

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 07 декабря 2020

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>