

|                                                                                  |                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|  | РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ                                           | 0.1        |
|                                                                                  | Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл | Стор 1 з 5 |

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### БУДЕСОНІД-ДАРНИЦЯ

суспензія для розпилення, по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл

*Міжнародна непатентована назва: budesonide*

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Лікарський засіб Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл показаний:

*для лікування бронхіальної астми у пацієнтів, для яких застосування інгаляторів з розпиленням лікарських речовин стиснутим повітрям або у вигляді лікарської форми сухого порошку є неефективним або недоцільним.*

*Будесонід-Дарниця також рекомендується для застосування немовлятам і дітям, хворим на круп (ускладнення гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, що також відоме як ларинготрахеобронхіт або підзв'язковий ларингіт), що є показанням для госпіталізації.*

***Для лікування бронхіальної астми у пацієнтів, для яких застосування інгаляторів з розпиленням лікарських речовин стиснутим повітрям або у вигляді лікарської форми сухого порошку є неефективним або недоцільним.***

Бронхіальна астма є хронічним захворюванням, для якого характерні періодичні напади задишки та свистячого дихання, тяжкість та частота яких можуть різнитися у різних людей. Симптоми можуть виникати декілька разів на день або тиждень, у деяких людей стан може погіршуватися під час фізичної активності та вночі. Бронхіальна астма є одним із найбільш розповсюджених хронічних захворювань серед дітей. За даними ВООЗ, на бронхіальну астму хворіють 235 млн людей у світі.[ Устінов О.В., 2017]. Втрата контролю над астмою характеризується загостреннями, що проявляються епізодами прогресивного погіршення симптомів: задишки, кашлю, свистячого дихання (візінгу) або скутості грудної клітки і прогресивним зниженням легеневої функції. Такі симптоми відображають зміну звичного стану пацієнта, що, своєю чергою, потребує зміни лікування. Загострення бронхіальної астми — основна причина госпіталізації цих пацієнтів, і кожен такий епізод має потенційний ризик летальності. Лікування загострення бронхіальної астми полягає у використанні інгаляційних форм бронхолітичних препаратів швидкої дії, раннього призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) та оксигенотерапії.[Зайков С.В., 2021]

Будесонід — це глюкокортикоїд місцевої дії, який зазвичай вводять через небулайзер, і має потужну протизапальну дію, зменшує набряк дихальних шляхів, пригнічує ремоделювання дихальних шляхів і широко використовується для лікування хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіальної астми та багатьох інших захворювань дихальної системи.[Hernando R., et al., 2012.]

*Для застосування немовлятам і дітям, хворим на круп (ускладнення гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, що також відоме як ларинготрахеобронхіт або підзв'язковий ларингіт), що є показанням для госпіталізації*

Гострий ларинготрахеобронхіт (круп) визначають як загрозливе життю захворювання верхніх дихальних шляхів різної етіології, яке характеризується стенозом гортані різного ступеня вираженості з «гавкаючим» кашлем, дисфонією, інспіраторною або змішаною задишкою у частини дітей з обструкцією нижніх дихальних шляхів. Вірусний круп — клінічний синдром обструкції верхніх дихальних шляхів, що вражає переважно зону під зв'язками й характеризується інспіраторним стридором (у стані спокою або під час збудження), хриплим голосом, «гавкаючим»

|                                                                                  |                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|  | РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ                                           | 0.1        |
|                                                                                  | Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл | Стор 2 з 5 |

кашлем, а у складних випадках – посиленою роботою дихання. Захворювання вражає дітей від 6 міс до 6 років. Найчастіше етіологічними збудниками є вірус парагрипу та ріновірус, за якими йдуть ентеровірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу та бокавірус людини. Круп частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчаток. Як правило, частіше хворіють діти між 6-м і 36-м місяцями життя. Діти до 4-місячного віку хворіють рідко. Пік захворюваності відзначається у дітей другого року життя. Захворюваність на круп часто досягає максимуму протягом осіннього сезону та взимку, хоча спорадичні випадки можуть спостерігатися протягом року.

## VI.2.2. Резюме результатів лікування

Лікарський засіб Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл показаний:

**Для лікування бронхіальної астми у пацієнтів, для яких застосування інгаляторів з розпиленням лікарських речовин стиснутим повітрям або у вигляді лікарської форми сухого порошку є неефективним або недоцільним.**

У рандомізованому контрольованому дослідженні Mohamed H.S. та Meguid M.M. (2017) було вивчено вплив небулайзованого будесоніду на дихальну механіку та оксигенацію у пацієнтів з гострим легеневим ушкодженням (ALI) та гострим респіраторним дистрес-синдромом (ARDS). Результати дослідження свідчать про те, що введення небулайзованого будесоніду сприяє значному покращенню оксигенації, що відображається у підвищенні співвідношення  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , а також покращує динамічну легкість легень і знижує опір дихальних шляхів. Це дозволяє припустити, що небулайзований будесонід може зменшувати запальний процес у легеневій тканині, сприяючи поліпшенню функціонального стану легень у пацієнтів з ALI/ARDS.

Автори відзначають, що попередні результати є обнадійливими для використання небулайзованого будесоніду як ад'юнктивного методу терапії, однак необхідні додаткові дослідження для оптимізації дозування та підтвердження клінічної ефективності цього підходу.

[Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study. Saudi J Anaesth. 2017 Jan-Mar;11(1):9-14. doi: 10.4103/1658-354X.197369].

Стаття Murphy K et al. (2007) описує рандомізоване, мультицентрове, активноконтрольоване та паралельне дослідження тривалістю 12 тижнів, спрямоване на оцінку ефективності та безпеки суспензії будесоніду для розпилення у підлітків та дорослих із помірно-важкою стійкою формою астми, які раніше лікувалися інгаляційними кортикостероїдами через дозовані балончики або сухі порошкові інгалятори.

Дослідження показало, що застосування суспензії будесоніду приводить до статистично значущого покращення функції легень (зокрема, збільшення  $\text{FEV}_1$ ) та зменшення симптоматики астми. Отримані дані свідчать про те, що цей метод може стати ефективною альтернативою традиційним інгаляційним системам, особливо для пацієнтів, які мають труднощі з використанням стандартних інгаляторів.

Профіль безпеки будесоніду підтверджено низькою частотою побічних ефектів. Автори підкреслюють необхідність подальших досліджень для довгострокового спостереження за стабільністю терапевтичного ефекту.

[Murphy K, Noonan M, Silkoff PE, Uryniak T. A 12-week, multicenter, randomized, partially blinded, active-controlled, parallel-group study of budesonide inhalation suspension in adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma previously receiving inhaled corticosteroids with a metered-dose or dry powder inhaler. Clin Ther. 2007 Jun;29(6):1013-26. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.06.005. PMID: 17692718.].

**Будесонід-Дарниця також рекомендується для застосування немовлятам і дітям, хворим на круп (ускладнення гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, що також відоме як ларинготрахеобронхіт або підв'язковий ларингіт), що є показанням для госпіталізації.**

|                                                                                   |                                                                            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|  | РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ                                           | 0.1        |
|                                                                                   | Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл | Стор 3 з 5 |

Allison Gates et al. Здійснили пошук у Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань (CENTRAL) (Кокранівська бібліотека, випуск 2, 2018), який включає Спеціалізований реєстр Кокранівської групи гострих респіраторних інфекцій, Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations та Ovid MEDLINE (1946 – 3 квітня 2018 р.), і Embase (Ovid) (1996 – 3 квітня 2018 р., тиждень 14), а також реєстри випробувань ClinicalTrials.gov (3 квітня 2018 р.) і Платформа міжнародного реєстру клінічних випробувань Всесвітньої організації охорони здоров'я (ICTRP, 3 квітня 2018 р.). До пошуку включили рандомізовані контрольовані дослідження (РКВ), у яких досліджували дітей віком від 0 до 18 років із крупом і вимірювали ефекти глюкокортикоїдів, окремо чи в комбінації, порівняно з плацебо чи іншим фармакологічним лікуванням.

Порівняно з плацебо, глюкокортикоїди покращували симптоми крупу через дві години (стандартизована середня різниця (SMD) -0,65, 95% довірчий інтервал (CI) від -1,13 до -0,18; 7 РКД; 426 дітей; докази середньої достовірності), і ефект тривав щонайменше 24 години (SMD -0,86, 95% CI -1,40 до -0,31; 351 дітей; Порівняно з плацебо, глюкокортикоїди зменшили частоту повторних візитів або (повторних) госпіталізацій або обох (співвідношення ризику 0,52, 95% ДІ 0,36 до 0,75; 10 РКД; 1679 дітей; докази середньої достовірності). Лікування глюкокортикоїдами скоротило тривалість перебування в лікарні приблизно на 15 годин (середня різниця -14,90, 95% ДІ від -23,58 до -6,22; 8 РКД; 476 дітей). Серйозні побічні ефекти спостерігалися рідко.

Gates A, Gates M, Vandermeer B, Johnson C, Hartling L, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 22;8(8):CD001955. doi: 10.1002/14651858.CD001955.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 10;1:CD001955. doi: 10.1002/14651858.CD001955.pub5. PMID: 30133690; PMCID: PMC6513469.

У дослідженні, опублікованому в *American Journal of Otolaryngology* (січень-лютий 2021 р.), оцінювали ефективність інгаляційного будесоніду на сироваткові запальні фактори та якість життя у дітей з гострим інфекційним ларингітом. У рандомізованому контрольованому випробуванні взяли участь 92 дитини, яких розділили на дві групи: основна група отримувала інгаляційний будесонід, контрольна — стандартне лікування. Результати показали, що у групі будесоніду рівні сироваткових запальних маркерів, таких як С-реактивний білок (CRP) та інтерлейкін-6 (IL-6), значно знизилися порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Крім того, показники якості життя, оцінені за допомогою спеціалізованих опитувальників, були істотно вищими у дітей, які отримували будесонід ( $P < 0,05$ ). Автори дійшли висновку, що інгаляційний будесонід є ефективним засобом для зменшення запалення та покращення якості життя у дітей з гострим інфекційним ларингітом.

Huang T, Xia ZF, Li WQ. Efficacy of inhaled budesonide on serum inflammatory factors and quality of life among children with acute infectious laryngitis. *Am J Otolaryngol.* 2021 Jan-Feb;42(1):102820. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102820. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33188988.

|                                                                                   |                                                                            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|  | РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ                                           | 0.1        |
|                                                                                   | Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл | Стор 4 з 5 |

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає невідомих даних щодо ефективності лікування лікарським засобом **Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл**. Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення ефективності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентифіковані ризики

| Ризик                                                                                                 | Що відомо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Попереджуваність                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ефекти системного впливу кортикостероїдів</i>                                                      | Глюкокортикоїди (ГК) – це група лікарських засобів, структурно та фармакологічно подібних до ендогенного гормону кортизолу з різними функціями, такими як протизапальна, імуносупресивна, антипроліферативна та судинозвужувальна дія. Їх дії використовуються в медицині для лікування різних станів, зазначених нижче. Список показань глюкокортикоїдів надзвичайно великий. При застосуванні будь-якого 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 темпів росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісток, катаракту і глаукому, рідше – ряд психічних і поведінкових розладів, у тому числі психомоторну гіперактивність, порушення сну, тривожність, депресію або прояви агресії (особливо у дітей). Тому важливо дозу інгаляційного кортикостероїду титрувати до найнижчої дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми. | Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування до розділів: « <i>Особливості застосування</i> » та « <i>Побічні реакції</i> ». Рекомендовано застосування препарату в найменшій ефективній дозі, протягом найкоротшого періоду і під наглядом лікаря. |
| <i>Ризики при переведенні пацієнтів з пероральних кортикостероїдів на інгаляційні кортикостероїди</i> | Під час переходу з терапії пероральними стероїдами на будесонід у формі суспензії для розпилення 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Застереження про ризик виникнення гіпотензії внесено в інструкцію для медичного застосування до розділів: « <i>Особливості застосування</i> », « <i>Побічні реакції</i> », « <i>Протипоказання</i> »,                                                               |

|                                                                                   |                                                                            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|  | РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ                                           | 0.1        |
|                                                                                   | Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл | Стор 5 з 5 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>З приводу цих станів необхідно розпочати специфічне лікування. Зазвичай недостатній ефект глюкокортикостероїдної терапії можна запідозрити, якщо виникають такі симптоми, як втомлюваність, головний біль, нудота, блювання, хоча це буває рідко. У таких випадках інколи може бути потрібне тимчасове підвищення дози пероральних глюкокортикостероїдів.</p> <p>У пацієнтів, яким була необхідна невідкладна терапія кортикостероїдами у високих дозах або тривале лікування інгаляційними кортикостероїдами у найвищій рекомендованій дозі, також існує ризик розвитку порушення функції надниркових залоз. У таких пацієнтів при важкому стресі можуть виникати ознаки та симптоми надниркової недостатності. У стресових ситуаціях чи на період планового оперативного втручання можна призначити додаткову системну кортикостероїдну терапію.</p> | <p><i>«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози».</i></p> <p>Починати перехід з пероральних стероїдів на будесонід у формі суспензії для розпилення можна, коли пацієнт перебуває у відносно стабільній фазі захворювання. Протягом приблизно 10 днів будесонід використовують у комбінації з пероральним стероїдом у дозі, яку застосовували раніше.</p> <p>Після цього дозу пероральних стероїдів слід поступово зменшувати (наприклад, на 2,5 мг преднізолону чи еквівалента щомісяця) до найменшого можливого рівня. У багатьох випадках можливе повне заміщення пероральних стероїдів будесонідом.</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Важливі потенційні ризики

| Ризик                                     | Що відомо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 | <p>Слід бути обережним, при одночасному застосуванні інгаляційних кортикостероїдів з інгібіторами CYP3A4, відомими протягом тривалого часу. Метаболізм будесоніду відбувається переважно за участю CYP3A4. Очікується, що одночасне застосування з інгібіторами CYP3A, наприклад ітраконазолом, кетоконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ та препаратами, що містять кобіцистат, збільшує ризик розвитку системних побічних ефектів кортикостероїдів.</p> <p>Потенційні ризики інгібування CYP 3A4 під час терапії ІКС включають гіперглікемію, синдром Кушинга, пригнічення надниркових залоз, збільшення маси тіла, остеопороз та накопичення стероїдів.</p> |

Відсутність інформації  
Не виявлено.

|                                                                                   |                                                                            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|  | РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ                                           | 0.1        |
|                                                                                   | Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл | Стор 6 з 5 |

#### **VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для Будесонід-Дарниця, суспензія для розпилення по 0,25 мг/мл або по 0,5 мг/мл є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації.

Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

#### **VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Не застосовано.