

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmicort® Turbuhaler® 100 mikrog/annos, 200 mikrog/annos ja 400 mikrog/annos inhalaatiojauheet

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/annos: 1 mitattu annos sisältää 100 mikrog budesonidia.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrog/annos: 1 mitattu annos sisältää 200 mikrog budesonidia.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/annos: 1 mitattu annos sisältää 400 mikrog budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen jauhe.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keuhkoastma, erityisesti potilailla, jotka tarvitsevat glukokortikosteroidia astmaan liittyvän tulehduksen estohoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Astma*

Annos on yksilöllinen. Aikaisempaan astmahoitoon perustuva suositeltava aloitusannos sekä suurin suositeltava annos käytettäessä Pulmicort Turbuhaleria on esitetty seuraavassa taulukossa:

	<i>Aikaisempi hoito</i>	<i>Suosittelava aloitusannos</i>	<i>Suurin suositeltava annos</i>
<b>Aikuiset ja vanhukset</b>	Ei steroidihoitoa	200-400 mikrog kerran päivässä	800 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-400 mikrog kahdesti päivässä	
	Inhaloitava glukokortikosteroidi	200-400 mikrog kerran päivässä	800 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-400 mikrog kahdesti päivässä	
Oraalinen glukokortikosteroidi	400-800 mikrog kahdesti päivässä	800 mikrog kahdesti päivässä	
<b>Lapset: 6-vuotiaat ja vanhemmat</b>	Ei steroidihoitoa	200-400 mikrog kerran päivässä	400 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-200 mikrog kahdesti päivässä	

	Inhaloitava glukokortikosteroidi	200-400 mikrog kerran päivässä	400 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-200 mikrog kahdesti päivässä	
	Oraalinen glukokortikosteroidi	200-400 mikrog kahdesti päivässä	400 mikrog kahdesti päivässä

Vaikeassa astmassa ja astman pahenemisvaiheiden aikana jotkut potilaat saattavat hyötyä päivittäisen annoksen jakamisesta 3-4 lääkkeenottokertaan.

#### *Ylläpitohoito*

Kun astma on hallinnassa, haetaan kullekin potilaalle pienin riittävän tehokas annos.

#### *Annos ylläpito-hoidossa*

*Aikuiset ja vanhuks:* 100-1600 mikrog päivässä.

*Lapset:* 100-800 mikrog päivässä.

#### *Anto kerran päivässä*

Päivittäinen annos jaetaan tavallisesti 1-2 lääkkeenottokertaan. Lääkkeen ottamista kerran päivässä voidaan harkita hoidettaessa sekä aikuisten että 6-vuotiaiden tai sitä vanhempien lasten lievää ja keskivaikeaa astmaa, jos ylläpitoannos on 100-400 mikrog budesonidia päivässä. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin steroidihoitoa tai joiden hoito on hyvin hallinnassa inhaloitavalla steroidilla. Annos voidaan ottaa joko aamulla tai illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee lääkkeenottokertoja ja päivittäistä annosta lisätä.

#### *Vaikutuksen alkaminen*

Aloitettaessa astmahoitoa inhaloitavalla Pulmicort Turbuhalerilla, saattavat astmaoireet lievittyä jo 24 tunnissa, vaikka paras teho saadaan yleensä 1-2 viikossa.

#### *Ohjeet Pulmicort Turbuhalerin oikeaan käyttöön*

Pulmicort Turbuhalerista lääkeaine kulkeutuu keuhkoihin inhalaation mukana ja siksi on tärkeää neuvoa potilaalle oikea inhalaatitapa.

#### *Huom.! On tärkeää neuvoa potilasta*

- lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- hengittämään sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta optimaalinen annos kulkeutuu keuhkoihin
- olemaan hengittämättä ulos suukappaleen kautta
- kurlaamaan suunsa vedellä ja sylkemään vesi pois jokaisen lääkkeenottokerran jälkeen suunielun kandidainfektoriskin vähentämiseksi.

Potilas ei välttämättä maista eikä tunne lääkettä, koska kussakin annoksessa on hyvin pieni määrä lääkeainetta.

#### *Potilaat, jotka eivät käytä glukokortikosteroideja*

Astman ylläpitohoitoa tarvitsevat potilaat saattavat hyötyä Pulmicort Turbuhaler -hoidosta noudattamalla yllä olevassa taulukossa esitettyjä annossuosituksia. Mikäli aloitusannos ei ole riittävän tehokas, saadaan suuremmilla annoksilla yleensä parempi vaikutus.

#### *Potilaat, jotka käyttävät inhaloitavia glukokortikosteroideja*

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että teho on parempi, jos sama määrä budesonidia inhaloidaan Turbuhalerilla kuin inhalaatiosumutteena (pMDI). Siirryttäessä Pulmicort-inhalaatiosumutteesta Pulmicort Turbuhaleriin voidaan annosta pienentää jopa puoleen, jos potilaan astma on hyvin hallinnassa. Potilaan siirtyessä jostakin muusta inhaloitavasta glukokortikoidista Pulmicort Turbuhaleriin voidaan annosta pienentää. Vaihdon jälkeen hoitoa tulee jatkaa jonkin aikaa vastaavalla

steroidiannoksella Pulmicort Turbuhaleria kuin ennen vaihtoa.

### Astma

Pulmicort Turbuhaler voi korvata oraalisen glukokortikosteroidin tai mahdollistaa sen annostuksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä hyvänä. **Potilaan voinnin on oltava suhteelliseen vakaa, kun oraalisesta steroidihoidosta ryhdytään siirtymään Pulmicort Turbuhaleriin. Suuria Pulmicort Turbuhaler -annoksia annetaan yhdessä aiemmin käytettyjen oraalisten steroidiannosten kanssa noin 10 päivän ajan.**

**Tämän jälkeen oraalinen steroidiannos pienennetään asteittain (esimerkiksi 2,5 mg prednisolonia tai tätä vastaava määrä kuukausittain) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Oraalinen steroidi voidaan monesti korvata kokonaan Pulmicort Turbuhalerilla.** Lisätietoja kortikosteroidilääkityksen lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

Oraalisen glukokortikosteroidilääkityksen lopettamisen aikana joillakin potilailla saattaa esiintyä systeemisen kortikosteroidipuutoksen oireita, esim. nivel- ja/tai lihaskipuja, väsymystä ja masennusta, vaikka keuhkojen toiminta pysyy samana tai jopa paranee. Pulmicort Turbuhaler –hoitoa on pyrittävä jatkamaan tästä huolimatta. Samalla tulee seurata objektiivisiä merkkejä lisämunuaisen mahdollisesta vajaatoiminnasta. Mikäli ilmenee merkkejä lisämunuaisen vajaatoiminnasta, tulee systeemisen kortikosteroidin annosta suurentaa väliaikaisesti, minkä jälkeen sen asteittainen lopettaminen toteutetaan hieman hitaammin. Stressin tai vaikeiden astma-kohtausten aikana voi siirtymävaiheessa olla tarpeen lisätä systeemistä kortikosteroidihoitoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Budesonidia ei ole tarkoitettu akuuttien astma-kohtausten nopeaan lievittämiseen vaan tuolloin tarvitaan inhaloitavaa lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Jos lyhytvaikutteinen bronkodilaatiohoito ei tehoa tai jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita, tulee hänen kääntyä lääkärin puoleen. Tällaisessa tapauksessa tulee ottaa huomioon lisääntyneen anti-inflammatorisen lääkityksen tarve, esim. inhaloidun budesonidin annosta lisätään tai potilaalle aloitetaan oraalinen kortikosteroidikuuri.

Erityistä varovaisuutta tarvitaan, kun potilaan suun kautta ottama glukokortikoidilääkitys lopetetaan, koska riski lisämunuaisen kuoren vajaatoiminnasta säilyy pitkään. Riski voi koskea myös niitä potilaita, joita on hoidettu lyhyen aikaa erityisen suurilla glukokortikoidiannoksilla sekä potilaita, jotka ovat saaneet pitkään suurinta suositeltua annosta inhaloitavaa glukokortikoidia. Näille potilaille voi tulla stressitilanteissa merkkejä ja oireita lisämunuaisen kuoren toiminnanvajaksesta. Suun kautta annettavaa glukokortikoidilääkitystä on harkittava näille potilaille rasiutilanteiden ja kirurgisen hoidon ajaksi.

Siirryttäessä oraalisesta steroidihoidosta Pulmicort Turbuhaler -hoitoon potilaalle saattaa ilmaantua epämääräistä sairauden tunnetta, mm. lihas- ja nivelkipuja. Harvoin saattaa olla kyse glukokortikosteroidin puutteesta, jonka oireita ovat väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu. Tällöin saattaa olla tarpeen tilapäisesti nostaa oraalisen glukokortikosteroidin annosta.

Siirtyminen oraalisesta steroidihoidosta inhalaatiohoitoon saattaa joskus paljastaa allergioita, kuten allergisen nuhan tai yliherkkyysihottuman, jotka pysyvät oireettomina oraalisella hoidolla. Nämä allergiat tulee hoitaa oireenmukaisesti antihistamiinilla ja/tai paikallisesti käytettävillä valmisteilla.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon pienentäen eliminaationopeutta ja lisäten systeemistä altistusta. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset on hyvä tiedostaa. Laskimoon annetun budesonidin farmakokinetiikka on kuitenkin maksakirroosipotilailla samanlainen kuin terveillä henkilöillä. Heikentynyt maksan toiminta vaikuttaa oraalisen budesonidiannoksen farmakokinetiikkaan, mikä ilmenee hyötyosuuden suurenemisena. Tällä ei kuitenkaan ole suurta

merkitystä Pulmicort Turbuhaleria käytettäessä, koska inhalaatiohoidossa oraalisen lääkkeen osuus hyötyosuuteen on erittäin pieni.

Jos potilaalla on akuutti tai latentti keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio, on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Inhaloitavan kortikosteroidihoidon aikana saattaa ilmetä suun kandidainfektioita. Tämän infektion hoito voi vaatia asianmukaista sienilääkitystä ja joiltakin potilailta hoidon lopettaminen voi olla tarpeen (ks. myös kohta 4.2).

Kuten muitakin inhalaatiovalmisteita käytettäessä, saattaa heti inhaloinnin jälkeen ilmetä paradoksaalista bronkopasmiä, joka ilmenee välittömänä hengityksen vinkumisena. Jos tällaista ilmenee, inhaloitava budesonidihoito on lopetettava heti, potilas on tutkittava ja tarvittaessa aloitettava muu korvaava hoito.

In vivo tutkimuksissa on osoitettu, että oraalinen ketokonatsoli ja itrakonatsoli (tunnetut CYP3A4:n aktiivisuuden estäjät maksassa sekä suolen limakalvolla, ks. myös kohta 4.5.) saattaa lisätä potilaan systeemistä altistumista budesonidille. Samanaikaista käyttöä ketokonatsolin, HIV-proteasiinin estäjän tai muun voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa on vältettävä. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä (ks. myös kohta 4.5). Tällä ei ole kliinistä merkitystä lyhytaikaisen (1-2 viikkoa kestävä) hoidon aikana, mutta tulee ottaa huomioon, jos hoito on pitkäaikaista.

Pulmicort Turbuhalerin paikallista ja systeemistä pitkäaikaisvaikutusta ihmiseen ei täysin tunneta. Annos tulee laskea vähitellen pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana. Lääkärin tulee seurata tarkasti kortikosteroidihoitoja saavan lapsen ja nuoren kasvua ja punnita kortikosteroidihoidon hyödyt ja astman hoitotasapaino mahdollista kasvun hidastumista vasten.

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Siksi on tärkeää, että käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja haetaan pienin vaikuttava annos, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa.

#### *Näköhäiriö*

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### *Vaikutus kasvuun*

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvua on hyvä seurata säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen ja inhaloitavaa kortikosteroidiannosta on pyrittävä pienentämään. Kortikosteroidihoidon etuja ja kasvun hidastumisen mahdollisia riskejä on punnittava huolellisesti. On myös harkittava lähetettä lasten keuhkotautien erikoislääkärin hoitoon.

#### *Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla*

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärrien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Budesonidilla ei ole todettu interaktioita minkään astman hoitoon käytettävän lääkkeen kanssa.

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Tämän entsyymien estäjät esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli, voivat lisätä potilaan systeemistä altistumista budesonidille moninkertaisesti, ks. kohta 4.4. Yhdistelmää tulee välttää, koska annossuosituksia tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja myös budesonidin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Vähäiset tiedot suurina annoksina inhaloidun budesonidin yhteisvaikutuksista viittaavat siihen että, kun itrakonatsolia annetaan annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisesti inhaloidun budesonidin (kerta-annos 1 000 mikrog) kanssa, pitoisuudet plasmassa lisääntyvät huomattavasti (keskimäärin nelinkertaisesti).

Kortikosteroidien kohonneita pitoisuuksia plasmassa ja vaikutuksen voimistumista on havaittu naisilla, jotka käyttävät estrogeenejä ja hormonaalista ehkäisyä, mutta budesonidin ja pieniannoksisen oraalisen yhdistelmäehkäisytabletin samanaikaisessa käytössä ei ole huomattu tällaista vaikutusta.

Koska lisämunaistoiminta voi heikentyä, aivolisäkkeen vajaatoimintaa mittaava ACTH-rasituskoel voi näyttää vääriä tuloksia (matalia arvoja).

Suosituilla annoksilla simetidiinillä on vähäinen, mutta kliinisesti merkityksetön vaikutus budesonidin pitoisuuksiin plasmassa.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Suurin osa prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tuloksista tai maailmanlaajuiset myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot eivät ole pystyneet osoittamaan, että inhaloidun budesonidin käytöstä raskauden aikana aiheutuisi suurentunut haittavaikutusten riski sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle.

Asianmukainen astman hoito raskauden aikana on tärkeää sekä sikiölle että äidille. Kuten muidenkin raskauden aikana käytettävien lääkevalmisteiden kohdalla, budesonidin käytön hyötyä äidille tulee verrata sikiöön kohdistuviin riskeihin. Mikäli glukokortikosteroidihoito on välttämätöntä raskauden aikana, suositellaan käytettäväksi inhaloitavia steroideja, koska ne aiheuttavat vähemmän systeemisiä haittavaikutuksia kuin samantehoiset oraaliset glukokortikosteroidiannokset.

##### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Kuitenkin käytettäessä Pulmicort Turbuhaleria terapeuttisilla annoksilla on epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta imetettävään lapseen. Pulmicort Turbuhaleria voi käyttää imetyksen aikana.

Astmaa sairastavien imettävien äitien ylläpitohoito inhaloidulla budesonidilla (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa) aiheuttaa merkityksetöntä budesonidin systeemistä altistusta imetettävälle

lapsille.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lasten vuorokausiannoksen arvioitiin olevan 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta molemmilla annostasoilla ja keskimääräisen pitoisuuden arvioitiin olevan lasten plasmassa 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen että lapsen nielemän budesonidin hyötyosuus on 100 %. Budesonidin pitoisuudet lasten plasmanäytteissä eivät olleet mitattavissa.

Inhaloidusta budesonidista saatujen tietojen perusteella ja koska budesonidista imeytyy eri annoksista sama osuus, imetettävän lapsen altistumisen oletetaan olevan vähäistä, kun budesonidia annetaan terapeuttisina annoksina ja terapeuttisin annosvälein nenään, inhaloituna, suun kautta tai rektaalisesti.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Budesonidi ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten, kirjallisuusraporttien ja post-marketing kokemusten perusteella seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ; yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmittäin</b>				
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Infektiot</i>	suunielun kandidiaasi, keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)			
<i>Immuunijärjestelmä</i>			välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kosketusihottuma, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot	
<i>Umpieritys</i>			Systemisten kortikosteroidivaikutusten oireet ja merkit, mukaan lukien lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen, kasvun hidastuminen*	
<i>Hermosto</i>		vapina		
<i>Silmät</i>		kaihi**, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)		glaukooma
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		ahdistuneisuus***, masentuneisuus***	levottomuus, hermostuneisuus, käyttäytymishäiriöt	unihäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus,

			(erityisesti lapsilla)	aggressiivisuus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	yskä, kurkun ärsytys		bronkospasmi, ääntöhäiriö (dysfonia), äänen käheys	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			mustelmat	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihaskouristus		

#### \* **Pediatriiset potilaat**

Kasvun hidastumisen riskin vuoksi lasten kasvua on seurattava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

#### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

Harvoissa tapauksissa, saattavat inhalaatiolääkkeet toistaiseksi tuntemattomasta syystä aiheuttaa bronkospasmin.

Harvoissa tapauksissa voi esiintyä löydöksiä tai oireita systeemisestä glukokortikosteroidivaikutuksesta, mukaan lukien lisämunaisten vajaatoiminta. Inhaloitujen glukokortikosteroidien käytöstä aiheutuvat haittavaikutukset riippuvat mahdollisesti annoksesta, altistusajasta, yhteisvaikutuksista ja aiemmista steroidialtistuksista sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

\*\* Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa kaihia ilmoitettiin melko harvinaisena haittavaikutuksena myös lumeryhmässä.

\*\*\* Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot 13 119:sta inhaloitavaa budesonidia saaneesta potilaasta ja 7 278:sta lumelääkettä saaneesta potilaasta on yhdistetty. Ahdistuneisuuden esiintyvyys oli 0,52 % inhaloitavaa budesonidia saaneilla potilailla ja 0,63 % lumelääkettä saaneilla potilailla, masentuneisuuden esiintyvyys oli 0,67 % inhaloitavaa budesonidia saaneilla potilailla ja 1,15 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Akuutti yliannostus suurillakaan Pulmicort-annoksilla ei ole kliinisesti merkitsevä.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: astmalääkkeet, ATC-koodi: R03B A02.

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on tehokas paikallinen tulehdusta estävä vaikutus.

### *Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus*

Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismeja astman hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto ovat luultavasti merkittäviä. Budesonidin voimakkuus, mitattuna glukokortikosteroidireseptoriin sitoutumisena, on 15-kertainen verrattuna prednisoloniin.

Astmapotilaille suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tuotettiin inhaloidulla ja oraalilla budesonidilla samat pitoisuudet plasmassa, todettiin inhaloidun budesonidin terapeuttisen tehon suurelta osin johtuvan sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Budesonidilla on eläimille ja ihmiselle suoritetuissa provokaatiotesteissä osoitettu olevan anti-anafylaktinen ja anti-inflammatorinen vaikutus, mikä on ilmennyt sekä välittömän että viivästyneen allergisen reaktion aiheuttaman bronkiaalisen obstruktion vähentymisenä.

### *Astman paheneminen*

Kerran tai kaksi kertaa päivässä inhaloidun budesonidin on osoitettu vähentävän sekä aikuisten että lasten astman pahenemisvaiheita.

### *Rasitusastma*

Kerran tai kaksi kertaa päivässä inhaloidun budesonidin on osoitettu estävän tehokkaasti rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista.

### *Hengitysteiden reaktiivisuus*

Budesonidin on osoitettu vähentävän hengitysteiden reaktiivisuutta histamiinille ja metakoliinille potilailla, joilla on hyperreaktiiviset hengitystiet.

### *HPAn (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin) toiminta*

Terveille tutkimushenkilöille tehdyissä tutkimuksissa inhaloitu budesonidi (annettuna inhalaatiojauheena Turbuhalerista) on annoksesta riippuvasti pienentänyt plasman ja virtsan kortisolipitoisuuksia. ACTH-testien perusteella Pulmicort Turbuhaler suositeltuna annoksina vaikuttaa kuitenkin vähemmän lisämunuaiskuoren toimintaan kuin 10 mg prednisolonia.

### *Kasvu*

Tavallisesti ohimenevää kasvun lievää (noin 1 cm) hidastumista on havaittu hoidon alussa, yleensä ensimmäisen vuoden aikana. Pitkäaikaiset tutkimukset käytännön kliinisessä toimintaympäristössä viittaavat siihen, että inhaloitavalla budesonidilla hoidetut lapset ja nuoret saavuttavat keskimäärin aikuisiän tavoitepituutensa. Toisessa tutkimuksessa lievää astmaa sairastavat, keskimäärin 9-vuotiaat lapset satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettuna hoitona budesonidia 400 mikrogrammaa päivässä tai lumelääkettä. Budesonidiannosta ei yleensä titrattu pienimpään tehokkaaseen annokseen. Kaksoissokkoutettu hoito kesti 4–6 vuotta. Havainnoivan seurantajakson aikana aiemmin budesonidia saamaan satunnaistetut lapset olivat aikuisina keskimäärin 1,2 cm lyhyempiä kuin lapset, jotka oli satunnaistettu lumelääkkeelle. Ks. kohdasta 4.4 tietoja annoksen säätämisestä pienimpään tehokkaaseen annokseen ja pituuskasvun seuraamisesta.

### *Kliininen turvallisuus*

#### *Pediatriset potilaat*

Rakolamppututkimus tehtiin 157 lapselle (ikä 5–16 vuotta), joiden keskimääräinen vuorokausiannos inhaloitua budesonidia oli ollut 504 mikrog 3–6 vuoden ajan. Löydöksiä verrattiin 111:n iän suhteen kaltaistetun astmaatikkolapsen tietoihin. Inhaloitavaan budesonidiin ei liittynyt posteriorisen subkapsulaarisen kaihin lisääntymistä.

#### *Vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen*

Terveille ihmisille tehdyissä tutkimuksissa Pulmicort Turbuhalerilla oli annosriippuvainen vaikutus plasman ja virtsan kortisolipitoisuuteen. ACTH-kokeissa on todettu, että suositusannoksia käytettäessä Pulmicort Turbuhaler vaikuttaa merkittävästi vähemmän lisämunuaistoimintaan kuin 10 mg prednisonihoito.



## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Pulmicort Turbuhaler -inhalaation jälkeen budesonidin huippupitoisuudet plasmassa (4,0 nmol/l 800 mikrog annoksen jälkeen) saavutetaan 30 minuutissa. Plasman maksimipitoisuudet ja AUC-arvot suurenevat lineaarisesti suhteessa annokseen, mutta ovat lievästi (20–30 %) suurempia toistuvien annosten (3 viikon hoito) kuin kerta-annoksen jälkeen. Keuhkodeposition arvioitiin olevan terveissä tutkimushenkilöissä  $34 \% \pm 10 \%$  mitatusta annoksesta (aritmeettinen keskiarvo  $\pm$  keskihajonta), 22 % jäi suokappaleeseen ja loput (noin 45 % mitatusta annoksesta) nieltiin.

### *Jakautuminen*

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90-prosenttista.

### *Biotransformaatio*

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90 %) ensikierron maksametabolian. Metaboliittien glukokortikosteroidinen vaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin glukokortikosteroidinen voimakkuus on alle 1% budesonidin voimakkuudesta. Budesonidin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A-välitteisesti (CYP450-järjestelmän alaryhmä).

### *Eliminaatio*

Budesonidin metaboliitit erittyvät sellaisenaan tai konjugaatteina pääasiassa munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole havaittu virtsassa. Terveiden aikuisten elimistössä budesonidin systeeminen puhdistuma on nopea (noin 1,2 l/min) ja terminaalinen puoliintumisaika i.v. annon jälkeen on keskimäärin 2–3 tuntia.

### *Lineaarisuus*

Kliinisesti relevantilla annosalueella budesonidin kinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen.

### *Pediatriset potilaat*

Budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min 4–6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten elimistössä. Puhdistuma painokiloa kohti on lapsilla noin 50 % suurempi kuin aikuisten elimistössä. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavissa lapsissa on noin 2,3 tuntia eli suunnilleen sama kuin terveiden aikuisten elimistössä. Pulmicort Turbuhaler -lääkitystä (800 mikrog kerta-annos) käyttäneiden astmaa sairastavien lasten plasmassa  $C_{\max}$ -arvo (4,85 nmol/l) saavutettiin 13,8 minuutin kuluttua inhalaatiosta, minkä jälkeen pitoisuus pieneni nopeasti. AUC-arvo oli 10,3 nmol·h/l. AUC-arvo on yleisesti ottaen verrannollinen samaa annosta käyttävistä aikuisista mitattuun arvoon, mutta lapsista mitattu  $C_{\max}$ -arvo on yleensä suurempi. Lasten keuhkodepositio (31 % nimellisestä annoksesta) on samaa luokkaa kuin terveissä aikuisissa (34 % nimellisestä annoksesta).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutit, subakuutit ja krooniset toksisuustutkimukset osoittavat, että budesonidin systeemiset haittavaikutukset ovat muiden glukokortikosteroidien aiheuttamien haittavaikutusten kaltaisia, esim. painonnousun hidastuminen sekä imukudosten ja lisämunuaiskuoren atrofia.

Kuudella eri testimenetelmällä arvioituna budesonidilla ei todettu olevan mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia.

Urosrotilla suoritettussa karsinogeenisuustutkimuksessa havaittua aivogliomien ilmaantuvuuden lisääntymistä ei todettu uusintatutkimuksessa, jossa aivogliomien määrä oli sama aktiivilääkeaineryhmissä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) ja kontrolliryhmissä.

Muutoksia maksassa (maksan primaarikasvaimet), joita todettiin urosrotilla tehdyssä alkuperäisessä

karsinogeenisuustutkimuksessa, todettiin myös uusintatutkimuksissa sekä budesonidia että referenssiaineina käytettyjä glukokortikosteroideja saaneilla koe-eläimillä. Nämä muutokset johtuvat luultavasti reseptorivaikutuksesta ja ovat lajispesifisiä.

Kertyneet kliininen kokemus ei viittaa siihen, että budesonidi tai muut glukokortikosteroidit aiheuttaisivat aivogliomia tai maksasolujen primaarikasvaimia ihmiselle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Sulje huolellisesti käytön jälkeen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Turbuhaler on muoviosista (pääasiassa polyetyleenistä ja polypropyleenistä) valmistettu moniannosinhalaattori, josta lääkeannos vapautuu sisäänhengitettäessä.

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/annos: Yksi inhalaattori sisältää 200 annosta.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrog/annos: Yksi inhalaattori sisältää joko 100 tai 200 annosta.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/annos: Yksi inhalaattori sisältää 200 annosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ks. kohta 4.2.

#### *Annososoitin*

Kun punainen merkki tulee ensimmäisen kerran näkyviin inhalaattorin ikkunaan yläosaan, on noin 20 annosta jäljellä. Kun punainen nauha on saavuttanut ikkunan alaosan, ei inhalaattori annostelee enää lääkettä oikeaa määrää ja se tulee hävittää. Ääni, joka kuuluu ravistettaessa inhalaattoria ei tule lääkeaineesta vaan kuivausaineesta.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/annos: 10933  
Pulmicort Turbuhaler 200 mikrog/annos: 10114  
Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/annos: 10115

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 100 mikrog/annos: 3.5.1993  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 200 mikrog/annos: 22.11.1989  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 400 mikrog/annos: 22.11.1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.5.2017