

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonide Teva 0,25 mg/ml sumutinsuspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 0,5 mg budesonidia (0,25 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja 6 kuukauden - 12 vuoden ikäisille lapsille.

#### Astma

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu keuhkoastman hoitoon, kun inhalaatiosumute tai inhalaatiojauhe ei tehoa tai sitä ei voida käyttää.

#### Kurkunpää tulehdus

Hyvin vakava, sairaalahoitoa edellyttävä kurkunpää tulehdus (*laryngitis subglottica*).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Pediatriset potilaat*

Budesonide Teva sumutinsuspension turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla sumutinsuspension käytöstä alle 6 kuukauden ikäisten lasten indikaation hoidossa.

##### Antotapa

Inhalaatioon.

## **Varotoimet ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa**

**Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu käytettäväksi inhalaationa. Osittain käytettyä, avattua tai vaurioitunutta ampullia ei saa käyttää.**

Budesonide Teva sumutinsuspensio annetaan sopivalla lääkesumuttimella. Potilaan keuhkoihin pääsevän annoksen osuus vaihtelee käytetystä lääkesumuttimesta riippuen. Sumutusaika ja potilaan saama annos riippuvat laitteen virtausnopeudesta sekä lääkesumuttimen kammion koosta ja täyttötilavuudesta. Budesonide Tevan annossa tulisi käyttää virtausnopeutta 6–8 litraa minuutissa. Useimpia lääkesumuttimia käytettäessä sopiva täyttötilavuus on 2-4 ml.

Suun ja nielun hiivasienitulehdusriskin minimoimiseksi potilasta on ohjeistettava huuhtelemaan suunsa vedellä jokaisen inhalaatiokerran jälkeen. Jos annostelussa käytetään kasvomaskia, on kasvojen ihoärsytyksen ehkäisemiseksi tärkeä opastaa potilasta/hoitajaa pesemään myös kasvot vedellä inhalaation jälkeen.

## Astma

Budesonidia sisältävä inhalaatiohoito voi korvata oraalisen glukokortikosteroidihoidon tai mahdollistaa glukokortikosteroidiannoksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä edelleen yhtä hyvänä kuin aiemmin. Siirtyminen suun kautta otettavasta steroidihoidosta inhaloitavaan budesonidiin on aloitettava tilanteessa, jolloin potilaan sairaus on suhteellisen stabiilissa vaiheessa. Tällöin hoito aloitetaan isolla inhaloitavalla budesonidiannoksella, jota annetaan yhdessä jo aiemmin käytetyn oraalisen steroidiannoksen kanssa noin 10 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen suun kautta otettavan lääkityksen annostusta lähdetään asteittain vähentämään (esim. 2,5 mg prednisolonia tai vastaava annos muuta glukokortikoidia joka kuukausi) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Useissa tapauksissa on mahdollista kokonaan korvata oraalinen steroidi inhaloitavalla budesonidilla. Katso lisätietoja kortikosteroidihoidon lopettamisesta kohdasta 4.4.

## **Hoidon aloitus**

Hoitoa aloitettaessa, vaikeiden astmajaksojen aikana ja kun oraalisen glukokortikosteroidin annosta pienennetään tai glukokortikosteroidien käyttö lopetetaan, Budesonide Teva sumutinsuspension suositusannos on:

*Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) ja yli 12-vuotiaat.*

Tavallisesti 0,5–2,0 mg vuorokaudessa. Hyvin vaikeissa tapauksissa annosta voidaan edelleen suurentaa.

*Lapset (6 kk - 12 vuotta):*

0,25–1 mg vuorokaudessa. Jos potilas saa ylläpitohoitona oraalisia steroideja, voidaan harkita aloitusannoksen suurentamista 2,0 mg:aan vuorokaudessa.

**Lasten tulee käyttää Budesonide Teva sumutinsuspensiota aikuisen valvonnassa. Inhalointi suoritetaan pystyasennossa.**

## **Ylläpitoannos**

Ylläpitoannos sovitetaan yksilöllisesti potilaan tarpeiden mukaisesti ottaen huomioon taudin vaikeusasteen ja kliinisen vasteen. Kun terapeutti teho saavutetaan, annosta lasketaan pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

*Aikuiset (myös iäkkäät potilaat ja nuoret):*

0,5–2,0 mg vuorokaudessa. Hyvin vaikeissa tapauksissa annosta voidaan edelleen suurentaa.

*Lapset (6 kk - 12 vuotta):*  
0,25–1,0 mg vuorokaudessa.

### **Kerran päivässä anto**

Lääkkeen ottamista kerran päivässä voidaan harkita lapsille ja aikuisille, joiden astma on lievää tai keskivaikeaa ja se on hyvin hallinnassa. Ylläpitoannos on 0,25-1,0 mg Budesonide Teva sumutinsuspensiota vuorokaudessa. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa potilaille, jotka eivät saa kortikosteroidihoitoa ja joiden astma on hyvin hallinnassa inhaloitavilla steroideilla. Annos voidaan antaa joko aamulla tai illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee annosta suurentaa ottamalla lääkeannos kahdesti vuorokaudessa.

### Kurkunpää tulehdus

Kurkunpää tulehduksista sairastavien vauvojen ja lasten tavanomainen annos on 2 mg sumuttimen avulla annettavaa budesonidia. Lääke annetaan kerta-annoksena tai kahtena 1 mg annoksena 30 minuutin välein. Anto voidaan toistaa 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kunnes kliininen tila paranee.

### Potilaat, jotka käyttävät oraalisia glukokortikosteroideja

Budesonide Teva sumutinsuspensio voi korvata oraalisen glukokortikosteroidin tai sallia annoksen pienentämisen ja astma pysyy hyvin hallinnassa. Lisätietoa oraalisen kortikosteroidin lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

Kun tarvitaan parempaa terapeutista vaikutusta, etenkin jos potilaalla ei ole runsasta limaneritystä hengitysteissä, suositellaan Budesonide Teva -annoksen suurentamista sen sijaan että hoitoon yhdistettäisiin oraalinen kortikosteroidi, koska systeemisten vaikutusten vaara on siten pienempi.

Taulukko suositusannoksista:

| Annos   | Budesonide Teva sumutinsuspensio 0,25 mg/ml |
|---------|---|
| 0,25 mg | 1 ml*                                       |
| 0,5 mg  | 2 ml  |
| 0,75 mg | 3 ml  |
| 1,0 mg  | 4 ml  |
| 1,5 mg  | 6 ml  |
| 2,0 mg  | 8 ml  |

\* Sekoitetaan 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta 2 ml:n tilavuuteen.

### **Annoksen jakaminen ja sekoitettavuus**

Budesonide Teva sumutinsuspensio voidaan sekoittaa 0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen sekä terbutaliini-, salbutamoli-, natriumkromoglykaatti- tai ipratropium-sumutinnesteisiin.

Kerta-annosampullien sisältö voidaan jakaa annoksen tarkentamista varten. Puolet ampullin sisällöstä tyhjennetään sumutinmittaan ja sekoitetaan 0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen. Ampullissa on merkkiviiva, joka osoittaa 1 ml:n tilavuutta, ja mittaruiskun käyttöä suositellaan.

## **Ohjeet Budesonide Teva sumutinsuspension oikeaan käyttöön**

Budesonide Teva sumutinsuspensio tulee antaa sopivan lääkesumuttimen avulla, kuten esimerkiksi jet-nebulisaattorilla (esim. Pari LC Jet Plus yhdessä Pari Master -kompressorin kanssa). Ultraäänisumuttimet eivät sovi tähän tarkoitukseen.

Budesonide Teva sumutinsuspensio annetaan lääkesumuttimella, joka on varustettu suukappaleella tai sopivalla kasvomaskilla. Lääkesumutin, jonka tilavuuden tulee olla 2-4 ml, tulee liittää ilmakompressorin, josta saadaan riittävä ilmavirtaus (6-8 litraa/min). **Potilaalle tulee antaa ohjeet Budesonide Teva sumutinsuspension käyttöön. Lapsia ja heidän huoltajiaan tulee rohkaista ja opastaa käyttämään suukappaletta kasvomaskin sijaan.**

### **Käyttöohje:**

- Valmistele lääkesumutin valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- Irrota ampulli ampullilevystä kääntämällä ja vetämällä.
- Ravista ampullia kevyesti.
- Pidä ampulli pystyasennossa ja käännä kärki irti.
- Purista ampullin sisältö lääkesumuttimen kammioon.
- Budesonide Teva sumutinsuspensio on kerta-annosampulli. Siksi käyttämättä jäänyt lääkevalmiste on hävitettävä annon jälkeen ja lääkesumuttimen kammio pestävä ja kuivattava. Pese lääkesumuttimen kammio ja suukappale tai kasvomaski lämpimällä vedellä tai laimealla pesuaineella. Huuhtelee hyvin ja kuivaa kammio paineilmalla tai kompressorin avulla.
- Potilasta tulee neuvota huuhtelemaan suunsa vedellä lääkeannoksen inhaloinnin jälkeen suun ja nielun hiivasieni-infektion estämiseksi.
- Potilasta tulee neuvota huuhtelemaan kasvot vedellä kasvojen ihoärsytyksen estämiseksi kasvomaskin käytön yhteydessä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys budesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Budesonide Teva sumutinsuspensio ei ole tarkoitettu akuuttien hengenahdistuskohtausten tai jatkuvien astmakohtausten hoitoon. Tuolloin tarvitaan lyhytvaikutteista beeta-adrenoseptoriagonistia ja muita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä.

### Potilaat, jotka eivät ole saaneet steroideja pitkään:

Terapeuttinen vaikutus saavutetaan yleensä 10 vuorokauden kuluessa. Jos potilaalle tulee hyvin runsasta hengitysteiden limaneritystä, lyhytaikainen hoito (noin 2 viikkoa) oraalilla kortikosteroideilla voi olla tarpeen. Oraalisen lääkehoidon jälkeen pelkkä Budesonide Teva sumutinsuspensio on yleensä riittävä hoito.

### Steroidiriippuvaiset potilaat:

Katso kohta 4.2 potilaan siirtämisestä oraalista kortikosteroidihoidosta inhalaatiohoitoon.

Siirtymävaiheessa olevat potilaat, joilla lisämunuaisten toiminta on heikentynyt, saattavat tarvita täydentävää systeemistä kortikosteroidihoitoa stressitilanteissa, esim. leikkausten, infektioiden tai pahentuneiden astmakohtausten yhteydessä. Sama koskee myös potilaita, jotka ovat käyttäneet pitkään suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja. Näiden potilaiden lisämunuaisten toiminta voi olla heikentynyt, mikä voi johtaa kliinisesti merkitsevään lisämunuaisten vajaatoimintaan, ja he saattavat tarvita systeemistä kortikosteroidihoitoa stressitilanteissa.

Siirtyminen oraalisesta hoidosta inhaloitavaan budesonidiin saattaa aiheuttaa oireita, jotka aiempi systeeminen kortikosteroidihoito on peittänyt, esim. allergian ja artriitin oireet, kuten nuha, ekseema tai lihaskipu. Näille potilaille annetaan lisänä oireenmukaista hoitoa. Glukokortikosteroidin vaikutuksen puuttumista tulee epäillä, jos potilaalla esiintyy väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua, mikä on harvinaista. Näissä tapauksissa oraalisen glukokortikosteroidin annosta täytyy joskus tilapäisesti suurentaa.

Kuten muukin inhalaatiohoito, saattaa inhaloitava budesonidi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, mikä ilmenee äkillisenä hengityksen vinkumisena heti inhaloinnin jälkeen. Jos reaktio on vaikea, hoito on arvioitava uudelleen ja tarvittaessa korvattava muulla sopivalla hoidolla.

Jos potilas budesonidihoidosta huolimatta saa akuutin hengenahdistuskohtauksen, se on hoidettava nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä ja potilaan tilan uudelleen arviointia on harkittava. Jos inhaloitavien kortikosteroidien enimmäisannokset eivät riitä hallitsemaan astman oireita, potilas saattaa tarvita lyhytaikaista systeemistä kortikosteroidihoitoa. Tällöin ylläpitohoitoa inhaloitavalla kortikosteroidilla tulee jatkaa systeemisen kortikosteroidihoidon rinnalla.

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä inhalaatiohoidon yhteydessä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, 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.

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.

Budesonide Teva sumutinsuspensiota ole tarkoitettu akuuttien astmakohtauksien nopeaan lievittämiseen, vaan niihin käytetään inhaloitavaa lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa ainetta. Jos lyhytvaikutteinen bronkodilaatiohoito ei tehoa tai jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita, tulee hänen kääntyä lääkärin puoleen. Tällaisessa tapauksessa tulee ottaa huomioon lisääntyneen lääkehoidon tarve, esim. inhaloidun budesonidin annosta lisätään tai hoitoon lisätään pitkävaikutteinen beeta-agonisti tai potilaalle aloitetaan oraalinen glukokortikosteroidikuuri.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon siten, että kortikosteroidien eliminaationopeus hidastuu ja systeeminen altistus kortikosteroideille lisääntyy. Näissä tilanteissa on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumiseen.

*In vivo* -tutkimusten mukaan oraalinen ketokonatsoli ja itrakonatsoli (tunnettuja CYP3A4:n estäjiä maksassa ja suolen limakalvoilla) suurentavat systeemistä altistusta budesonidille. Samanaikaista hoitoa ketokonatsolin, HIV-proteasasin estäjien tai muiden potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, näiden lääkkeiden ja budesonidin antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä. Myös budesonidiannoksen pienentämistä tulee harkita.

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivisessa tai lepovaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi tai hengitysteissä oleva sieni- tai virusinfektio.

Lääkesumuttimen kammio on puhdistettava jokaisen käyttökerran jälkeen. Puhdista kammio ja suukappale tai kasvomaski kuumalla vedellä ja miedolla pesuaineella. Huuhtelee hyvin ja kuivaa puhdistetut osat kytkemällä sumutinkammio kompressoriin.

Suun hiivasieni-infektoriskin ja käheyden vähentämiseksi potilasta on neuvottava:

- huuhtelemaan suu vedellä jokaisen inhalaation jälkeen suun ja nielun sieni-infektioiden vähentämiseksi
- huuhtelemaan kasvot vedellä ihoärsytyksen estämiseksi kasvomaskin käytön jälkeen.

Suun hiivasieni-infektio voidaan hoitaa paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoitoa tarvitse keskeyttää (ks. lisäksi kohta 4.2).

### **Vaikutus kasvuun**

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa. Jos kasvu hidastuu, tulee hoitoannosta mahdollisuuksien mukaan pienentää, kunnes saavutetaan pienin annos, jolla astmaoireet saadaan tehokkaasti hallituksi. Lisäksi tulisi harkita potilaan ohjaamista lasten keuhkosairauksiin perehtyneelle erikoislääkärille.

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

Budesonidin metaboliaa katalysoivat pääasiassa CYP3A4-entsyymit. Näiden estäjät (inhibiittorit), kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri ja sakinaviiri), voivat siten lisätä systeemistä altistumista budesonidille moninkertaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska tietoja sopivien annossuositusten antamiseksi ei ole, on edellä mainitun kaltaisten yhdistelmien käyttöä vältettävä. Ellei yhdistelmältä voida välttyä, on eri lääkitysten välissä pidettävä mahdollisimman pitkät tauot. Lisäksi voidaan harkita budesonidiannoksen pienentämistä.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Mahdollisesti heikentyneen lisämunuaistoiminnan vuoksi aivolisäkkeen vajaatoiminnan selvittämiseksi tehty ACTH-koe voi antaa väärän positiivisen tuloksen (alhaiset arvot).

Rajalliset tiedot tästä suuriannoksiseen budesonidi-inhalaatiohoitoon liittyvästä interaktiosta viittaavat siihen, että pitoisuudet plasmassa saattavat nousta merkittävästi (keskimäärin nelinkertaisesti), jos 200 mg itrakonatsolia kerran vuorokaudessa annetaan samanaikaisesti budesonidi-inhalaation (1000 mikrogramman kerta-annos) kanssa.

Kohonneita kortikosteroidipitoisuuksia plasmassa ja tehostunutta vaikutusta on todettu naisilla, jotka ovat samaan aikaan käyttäneet kortikosteroideja ja estrogeenia tai ehkäisyyn tarkoitettuja steroideja. Budesonidin ja samanaikaisesti otettujen, pieniannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien välillä ei kuitenkaan ole todettu interaktioita.

Muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten erytromysiini ja klaritromysiini voivat myös suurentaa budesonidin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi. Simetidiinin samanaikainen anto voi aiheuttaa vähäistä, mutta yleensä kliinisesti merkityksetöntä plasman budesonidipitoisuuden suurenemista.

Lisämunuaisen toimintaa lamaava vaikutus on additiivinen, jos samanaikaisesti käytetään systeemisesti tai nenään annettavia steroideja.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Useimmat prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tulokset ja maailmanlaajuinen markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus eivät osoita suurentunutta sikiöön tai vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä, kun inhaloitua budesonidia on käytetty raskauden aikana. Asianmukaisen astmahoidon jatkaminen koko raskauden ajan on tärkeää sekä sikiölle että odottavalle äidille. Kuten kaikkien muidenkin raskauden aikana käytettävien lääkkeiden osalta, budesonidihoidon edut äidille on aina punnittava sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä vastaan.

### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Terapeuttisia budesonidiannoksia käytettäessä on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta imetettävänä olevaan lapseen. Budesonidia voi käyttää imetyksen aikana.

Astmaa sairastavien imettävien äitien ylläpitohoito inhaloidulla budesonidilla (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa) aikaansaa merkityksettömän systeemisen budesonidialtistuksen imetettävänä oleville lapsille.

Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa lasten saamat annokset olivat molempia edellä mainittuja annoksia käytettäessä arviolta 0,3 % äitien vuorokausiannoksista. Keskimääräisen pitoisuuden lasten plasmassa arvioitiin olevan 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen että lapsen nielemän budesonidin hyötyosuus olisi 100 %. Budesonidipitoisuudet lasten plasmanäytteissä jäivät alle määrittäjärajan.

Inhaloidulla budesonidilla kertyneen tiedon ja budesonidin (terapeuttisella annosalueella) lineaaristen farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella imetettävänä olevan lapsen altistumisen oletetaan jäävän vähäiseksi, kun lääkettä annetaan nenään, inhaloituna, suun kautta tai rektaalisesti.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Budesonide Teva sumutinsuspensiolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yksittäistapauksissa systeemisten glukokortikoidisteroidien haittavaikutusten merkkejä tai oireita saattaa esiintyä inhaloitavien glukokortikosteroidien käytön yhteydessä. Tällaisten vaikutusten ilmaantuminen riippuu todennäköisesti käytetystä annoksesta, käyttöajasta, muusta samanaikaisesta tai aiemmasta kortikosteroidien käytöstä, sekä potilaan yksilöllisestä herkyydestä.

Haittatapahtumat on lueteltu alla elinluokan, oireiden ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset (1/10), yleiset (1/100, <1/10), melko harvinaiset (1/1000, <1/100), harvinaiset (1/10 000, <1/1000) ja hyvin harvinaiset (<1/10 000) mukaan lukien yksittäiset raportit.

| <b>elinluokka</b>                        | <b>oireet</b>  | <b>esiintymistiheys</b> |
|--|--|-------------------------|
| infektiot                                | <i>Candida</i> -infektiot nielussa   | yleinen                 |
| immuunijärjestelmä                       | välttömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet*, mukaan lukien ihottumat, kosketusihottuma, nokkosihottuma, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot | harvinainen             |
| umpieritys                               | systemisten kortikosteroidivaikutusten merkit ja oireet, kuten lisämunuaisen toiminnan heikentyminen ja kasvun hidastuminen**                  | harvinainen             |
| psykkiset häiriöt                        | ahdistuneisuus, masennus   | melko harvinainen       |
|  | levottomuus, hermostuneisuus, käytökseen liittyvät muutokset (etenkin lapsilla)  | harvinainen             |
|  | unihäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, aggressiivisuus   | tuntematon              |
| hermosto                                 | vapina   | melko harvinainen       |
| silmit                                   | kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)  | melko harvinainen       |
|  | glaukooma  | tuntematon              |
| hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | yskä, kurkun ärsytys   | yleinen                 |
|  | bronkospasmi, ääntöhäiriö (dysfonia), käheys   | harvinainen             |
| iho ja ihonalainen kudus                 | mustelmat  | harvinainen             |
| luusto, lihakset ja sidekudos            | lihaskouristus   | melko harvinainen       |

\* ks. alla oleva kohta "Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset"; kasvojen ihoärsytys

\*\* ks. alla oleva kohta "Pediatriiset potilaat"

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Budesonidi voi aiheuttaa suunielun kandidoosia. Potilaalle tulee kertoa, että sitä esiintyy harvemmin, jos lääke inhaloidaan ennen ateriala ja/tai jos suu huuhdellaan inhalaation jälkeen. Suunielun kandidoosi paranee paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoitoa tarvitse keskeyttää.

Yskää voidaan estää inhaloimalla  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistia 5–10 minuuttia ennen Budesonide Teva sumutinsuspensiota.

Stressinsietokyky voi heikentyä (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireiden merkinä on joissakin tapauksissa esiintynyt kasvojen ihoärsytystä, kun lääkkeen annostelussa on käytetty kasvomaskilla varustettua nebulisaattoria. Kasvojen ihoärsytyksen välttämiseksi iho on huuhdeltava vedellä inhalaatiomaskin käytön jälkeen.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kaihia on raportoitu melko harvinaisesti myös lumelääkeryhmän potilailla.



Yhdistetyt tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa 13 119 potilasta sai inhaloitavaa budesonidia ja 7 278 potilasta sai lumelääkettä, osoittavat ahdistuneisuutta ilmenneen 0,52 %:lla budesonidia saaneista potilaista ja 0,65 %:lla lumelääkettä saaneista. Vastaavat luvut masennuksen osalta olivat 0,67 % inhaloidulla budesonidilla ja 1,15 % lumelääkkeellä.

Keuhkokuumeen riski on tavallista suurempi vastadiagnosoiduilla COPD-potilailla, jotka aloittelevat inhaloitua kortikosteroidihoitoaan. Kahdeksan yhdistetyn kliinisen tutkimuksen painotetussa arvioinnissa ei kuitenkaan todettu lisääntyneitä keuhkokuumeen riskejä, kun tutkimuksiin osallistui 4 643 budesonidihoitoa saavaa ja 3 643 inhaloitua kortikosteroidihoitoa saamatonta COPD-potilasta. Tulokset seitsemästä ensimmäisestä näistä kahdeksasta tutkimuksesta on julkaistu meta-analyysin muodossa.

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden kasvun hidastumisriskin vuoksi lasten kasvua on seurattava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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**

Budesonide Teva sumutinsuspensio sisältää 0,1 mg dinatriumedetaattia 1 millilitrassa suspensiota. Dinatriumedetaatin on todettu aiheuttavan bronkokonstriktiota yli 1,2 mg/ml -pitoisuuksin.

Akuutin budesonidiyliannostuksen ei pitäisi aiheuttaa kliinisiä ongelmia suurillakaan annoksilla.

#### Hoito

Akuutti yliannostus:

Erityiset ensihoitotoimenpiteet eivät ole tarpeen. Inhaloitavaa budesonidihoitoa tulee jatkaa suositellulla annoksella astman hallitsemiseksi. Lisämunuaisen toiminta palautuu normaaliksi muutamassa päivässä.

Krooninen yliannostus:

Potilasta hoidetaan steroidiriippuvaisena ja siirretään saamaan sopivaa ylläpitoannosta systeemistä steroidia, esim. prednisolonia. Kun tila on vakaa, potilas voi jatkaa inhaloitavan budesonidin käyttöä suositellulla annoksella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: RO3 BA02

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on tehokas paikallinen tulehdusta estävä vaikutus ja sillä esiintyy haittavaikutuksia harvemmin ja lievempinä kuin oraalista kortikosteroidihoitoa käytettäessä.

#### Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus

Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismia astman hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto ovat luultavasti merkitseviä.

Astmapotilaille suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tuotettiin inhaloidulla ja niellyllä budesonidilla sama systeeminen hyötyosuus, todettiin kliinisesti merkitsevä osoitus tehosta vain inhaloidulla budesonidilla. Tavanomaisilla annoksilla inhaloidun budesonidin terapeuttisen tehon todettiin siten suurelta osin johtuvan sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Provokaatiotutkimuksessa, jossa annettiin esihoitona budesonidia neljän viikon ajan, todettiin sekä välittömän että viivästyneen allergisen reaktion aiheuttaman bronkiaalisen konstriktion vähentymistä.

#### Vaikutuksen alkaminen

Yhden suun kautta jauheinhalaattorin avulla inhaloidun budesonidiannoksen jälkeen keuhkojen toiminta helpottuu muutamassa tunnissa. Jauheinhalaattorin avulla suun kautta inhaloitavaa budesonidia käytettäessä keuhkojen toiminnan on osoitettu paranevan kahden päivän kuluessa hoidon aloituksesta, mutta paras mahdollinen hyöty saavutetaan mahdollisesti vasta neljän viikon kuluttua.

#### Hengitysteiden reaktiivisuus

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

#### Rasitusastma

Inhaloidun budesonidin on osoitettu estävän tehokkaasti rasitusastmaa.

#### Kasvu

Pitkäaikaistutkimuksista peräisin olevaa tietoa on vähän, mutta useimmat inhaloitavalla budesonidilla hoidetut lapset ja nuoret saavuttavat ilmeisesti aikuisiän tavoitepituutensa. Hoidon alussa on kuitenkin havaittu kasvun tilapäistä hidastumista (noin 1 cm). Hidastuminen tapahtuu yleensä ensimmäisenä hoitovuotena (ks. kohta 4.4).

#### Vaikutukset kortisolipitoisuuteen plasmassa

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa tutkimuksissa budesonidilla on todettu annosriippuvainen vaikutus kortisolipitoisuuksiin sekä plasmassa että virtsassa. Suositelluin annoksin budesonidin vaikutus lisämunaisten toimintaan on merkitsevästi vähäisempi kuin 10 mg:n prednisoloniannosten vastaava vaikutus (osoitettu ACTH-kokeilla).

## Pediatriset potilaat

### *Kliiniset tiedot: Astma*

Budesonidia sisältävän sumutinsuspension tehoa on arvioitu suuressa määrässä kliinisiä tutkimuksia. Näissä tutkimuksissa budesonidi on osoittautunut tehokkaaksi pitkäaikaisen astman tulehduksen estohoidossa (annosteltuna kerran tai kaksi päivässä) sekä aikuisilla että lapsilla.

### *Kliiniset tiedot: Kurkunpääntulehdus*

Budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota on verrattu lumelääkkeeseen useissa eri kurkunpääntulehdusta koskevissa pediatrisissa tutkimuksissa. Alla on joitakin edustavia esimerkkejä tutkimuksista, joissa arvioitiin budesonidia sisältävän sumutinsuspension käyttöä lasten kurkunpääntulehduksen hoidossa.

### *Lääkkeen teho lasten lievän tai keskivaikean kurkunpääntulehduksen hoidossa*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus suoritettiin 87:llä sairaalahoitoon kliinisesti todetun kurkunpääntulehduksen vuoksi otetuilla lapsipotilailla (iältään 7 kk–9 v) sen selvittämiseksi, parantaako budesonidia sisältävä sumutinsuspensio kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavia pisteitä tai lyhentääkö se sairaalahoidon kestoa. Tutkimuksessa lapsille annettiin joko 2 mg:n budesonidi- tai lumelääkealoitusannos, jonka jälkeen lapset saivat joko 1 mg:n budesonidia tai lumelääkettä 12 tunnin välein. Budesonidin todettiin parantaneen kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavia pisteitä tilastollisesti merkitsevästi sekä 12, 24 että 2 tunnin kuluttua potilailla, joiden pisteet lähtötasossa olivat yli 3. Lisäksi sairaalahoidon kesto lyheni 33 %.

### *Lääkkeen teho lasten keskivaikean tai vaikean kurkunpääntulehduksen hoidossa*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus budesonidia sisältävän sumutinsuspension ja lumelääkkeen tehon vertailemiseksi suoritettiin 83:lla sairaalahoitoon kurkunpääntulehduksen vuoksi otetulla lapsella (iältään 6 kk–8 v). Tutkimuksessa potilaat saivat joko 2 mg budesonidia tai lumelääkettä 12 tunnin välein, enintään 36 tunnin ajan tai kunnes heidät kotiutettiin sairaalasta. Kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavat pisteet arvioitiin 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Kahden tunnin kohdalla kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavien pisteiden paraneminen oli samaa luokkaa budesonidi- ja lumelääkeryhmissä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kuuden tunnin kohdalla budesonidia saaneen ryhmän kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavat pisteet olivat tilastollisesti merkitsevästi parantuneet verrattuna lumelääkeryhmään. Tämä parannus suhteessa lumelääkeryhmään oli yhtä selkeä myös 12 ja 24 tunnin kuluttua.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Aikuisilla ihmisillä jet-tyyppisellä sumuttimella annetun budesonidin aikaansaama systeeminen altistus on noin 15 % nominaalisesta annoksesta ja 40–70 % potilaalle laitteesta vapautuneesta annoksesta. Hyvin pieni osuus systeemisestä altistuksesta on peräisin niellystä lääkeaineesta. Huippupitoisuus plasmassa, joka saavutetaan noin 10–30 minuutin kuluttua sumutinsuspension annon aloittamisesta, on noin 4 nmol/l yhden 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Budesonidi sitoutuu plasman proteiineihin noin 85–90 %:sti.

### Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90 %) ensikierron metabolian maksassa. Ensikierron metaboliassa syntyvien metaboliittien glukokortikosteroidinen aktiivisuus on vähäinen. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin, glukokortikosteroidinen aktiivisuus on

alle 1 % budesonidin vastaavasta aktiivisuudesta. Budesonidin metabolia välittyy pääosin CYP3A:n kautta, eli yhden sytokromi P450 -perheeseen kuuluvan alaryhmän kautta.

#### Eliminaatio

Budesonidin metaboliitit erittyvät sellaisenaan tai konjugoituneessa olomuodossa pääosin munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole havaittu virtsasta. Terveillä aikuisilla budesonidin systeeminen puhdistuma on nopea (noin 1,2 l/min), ja terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen on keskimäärin 2–3 tuntia.

#### Lineaarisuus

Kliinisesti relevanteilla annoksilla budesonidin kinetiikka on lineaarinen suhteessa annoskokoon.

Eräässä tutkimuksessa 100 mg:n ketokonatsoliannokset kahdesti päivässä suurensivat samanaikaisesti suun kautta otetun budesonidin (10 mg:n kerta-annos) pitoisuutta keskimäärin 7,8-kertaisesti. Vastaavat tiedot mahdollisista interaktioista inhaloidun budesonidin kanssa puuttuvat, mutta merkittävästi suurentuneet pitoisuudet plasmassa ovat odotettavissa.

#### Pediatriiset potilaat

4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min. Kun puhdistuma lasketaan painokiloa kohden, lasten puhdistumanopeus on noin 50 % suurempi kuin aikuisten. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavilla lapsilla on noin 2,3 tuntia. Tämä arvo vastaa suunnilleen terveillä aikuisilla todettua puoliintumisaikaa. Annettaessa budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota jet-tyyppisellä lääkesumuttimella (Pari LC Jet Plus, Pari Master -kompressorilla) 4–6-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille, budesonidin systeeminen hyötyosuus on noin 6 % nominaalisesta annoksesta ja 26 % potilaalle laitteesta vapautuneesta annoksesta. Systeeminen hyötyosuus lapsilla on noin puolet terveillä aikuisilla todetusta hyötyosuudesta.

4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla 1 mg:n annoksen jälkeen saavutettava huippupitoisuus plasmassa (joka saavutetaan noin 20 minuutin kuluttua sumutinsuspension annon aloittamisesta) on noin 2,4 nmol/l. 1 mg:n lääkesumuttimella annetun budesonidikerta-annoksen aikaansaama budesonidialtistus ( $C_{max}$  ja AUC) 4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla on suunnilleen sama kuin terveillä aikuisilla samalla lääkesumutinsysteemillä ja samalla annoksella aikaansaatu altistus.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Budesonidin akuutti toksisuus on vähäinen ja samaa luokkaa kuin muillakin glukokortikosteroideilla, kuten beklometasonidipropionatilla ja fluokinoloniasetonidilla.

Subakuutit ja pitkäaikaiset toksisuustutkimukset osoittavat budesonidilla olevan samankaltaisia tai lievempiä systeemivaikutuksia, kuten painonlasku sekä imukudosten ja lisämunuaiskuoren surkastumista, kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Aivogliomien lisääntymistä, jota tavattiin urosrotilla suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa, ei enää todettu uusintatutkimuksessa. Gliomien esiintyminen oli sama kaikissa aktiivilääkettä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) saaneissa ryhmissä sekä verrokkiryhmissä.

Urosrotilla ensimmäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa tavattu maksamuutoksia (primaarisia maksasolukasvaimia) esiintyi myös uusintatutkimuksessa sekä budesonidilla että vertailluilla glukokortikosteroideilla. Nämä johtuvat mitä todennäköisimmin reseptorivaikutuksesta ja ovat lajille ominaisia.

Kliinisen kokemuksen mukaan ei budesonidi eivätkä muut glukokortikosteroidit aiheuta aivogliomia tai primaarisia maksasolukasvaimia ihmiselle.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on kortikosteroidien, kuten budesonidin, osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden vaikutusten esiintymistä ihmisellä pidetään epätodennäköisenä käytettäessä suositeltuja annoksia.

Lisäksi eläinkokeet ovat osoittaneet, että prenataaliaikana annetut suuret glukokortikoidiannokset (jotka kuitenkin ovat pienempiä kuin teratogeeniset annokset) lisäävät riskiä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen, aikuisiän sydän- ja verisuonisairauksiin, glukokortikoidireseptoritiheyden pysyviin muutoksiin, hermovälittäjäaineiden aineenvaihdunnan muutoksiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

dinatriumedetaatti  
natriumkloridi  
polysorbaatti 80 (E433)  
sitruunahappomonohydraatti (E330)  
natriumsitraatti (E331)  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.  
Foliopussin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.  
Vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä pystyasennossa.  
Säilytä alle 25 °C. Pidä ampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.  
Valmiste on steriili pakkauksen avaamiseen asti.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

LDPE-kerta-annosampulli. Yksi ampulli sisältää 2 ml suspensiota. Viiden yksikön levyt on pakattu foliopussiin. Foliopussit on pakattu koteloon.

Pakkauskoot:

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 kertakäyttöampullia.

Multipakkauksessa 40 (2 x 20) kertakäyttöampullia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Budesonide Teva sumutinsuspensio voidaan sekoittaa 0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen sekä terbutaliini, salbutamoli, natriumkromoglikaatti- tai ipratropiumbromidi-sumutinnesteisiin. Valmiiksi sekoitettu liuos tulee käyttää 30 minuutin kuluessa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24021

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.6.2019