

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

hengitystiesairauksien hoitoon, kun tarvitaan glukokortikoideja, kuten esim:

- astman,
- kroonisen obstruktiivisen bronkiitin hoitoon tai
- hyvin vaikean kurkunpääntulehduksen (*laryngitis subglottica*) sairaalahoidon aikana

tapauksissa, joissa inhalaatiosumutetta tai inhalaatiojauhetta ei voida käyttää (esim. vauvojen tai pikkulasten hoito).

Huom!

Budesonidia sisältävä sumutinsuspensio ei sovellu äkillisten hengenahdistuskohtausten (akuutit astmakohtaukset tai *status asthmaticus*) lievittämiseen.

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

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.

Sumutinsuspensiota ei saa antaa injektiona eikä sitä saa niellä.

Suun ja nielun hiivasienitulehdusriskin minimoimiseksi potilasta on ohjeistettava ottamaan Budesonide Teva -sumutinsuspensioannoksensa ennen ateriaa tai 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 terapeutin 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 tulehdusta 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-prosentista 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 kasvomasalla. 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 kasvomasakin 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 suokappale tai kasvomaski lämpimällä vedellä tai laimealla pesuaineella. Huuhtelee hyvin ja kuivaa kammio paineilmalla tai kompressorin avulla.
- Potilasta tulee neuvoa ottamaan Budesonide Teva -sumutinsuspensioannoksensa ennen ateriaa tai huuhtelemaan suunsa vedellä lääkeannoksen inhaloinnin jälkeen suun ja nielun hiivasieni-infektion estämiseksi.
- Potilasta tulee neuvoa 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.

Erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivisessa tai lepovaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi. Jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi, hän voi käyttää Budesonide Teva -sumutinsuspensiota vain, jos häntä samanaikaisesti hoidetaan tehokkaalla tuberkuloosilääkkeellä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin hengitysteiden sieni- tai virusinfektio. Näissä tapauksissa Budesonide Teva -sumutinsuspension käyttö edellyttää sieni- tai virusinfektion asianmukaista hoitoa.

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 kortikosteroidilla (aloittaen annoksesta, joka vastaa 40–60 mg prednisonia per päivä) voi olla tarpeen. Systeeminen kortikosteroidihoito lopetetaan asteittain. Oraalisen lääkehoidon jälkeen pelkkä Budesonide Teva sumutinsuspensio on yleensä riittävä hoito.

Steroidiriippuvaiset potilaat:

Katso kohta 4.2 potilaan siirtämisestä oraalisesta kortikosteroidihoidosta inhalaatiohoitoon.

Siirtymävaiheessa olevat potilaat, joilla lisämunuaisten toiminta on heikentynyt, saattavat tarvita täydentävää systeemistä kortikosteroidihoitoa stressi- tai hätätilanteissa, esim. leikkausten, vammautumisten, vaikeiden infektioiden tai pahentuneiden astmakohtausten yhteydessä. Sama koskee myös potilaita, jotka ovat tarvinneet suuria inhaloitavia kortikosteroidiannoksia astmakohtaustensa akuuttihoitoon, tai jotka ovat saaneet pitkäaikaisesti inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa suurimmalla suositellulla annoksella. 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 lihas- ja nivelkipu. 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 inhaloimisen 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) (ks. kohta 4.8).

Kasvun hidastumisen ehkäisemiseksi ja mahdollisten systeemisten vaikutusten vähentämiseksi on tärkeää, että käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja haetaan pienin vaikuttava annos, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa.

Näköhäiriöt:

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.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilalla:

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilalla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, sairaalahoitoa vaativa keuhkokuume mukaan lukien. Keuhkokuumeriskin suurenemisesta steroidiannoksen suurenemisen myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Keuhkokuumeriskin suuruuden luokkaeroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole vakuuttavaa kliinistä näyttöä.

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

Keuhkohtaumatautipotilalla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakointi, korkea ikä, pieni painoindeksi (BMI) ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Akuutin hengitystieinfektion aiheuttama kliinisten oireiden paheneminen

Jos akuutti hengitystieinfektio aiheuttaa sairauden oireiden pahenemista, on tilanteeseen sopivan antibiootihoidon aloittamista harkittava. Budesonide Teva -sumutinsuspension annosta voidaan muuttaa tarpeen mukaan, ja potilas saattaa tarvita systeemistä kortikosteroidihoitoa.

Muuta huomioitavaa

Budesonide Teva sumutinsuspensiota ole tarkoitettu akuuttien astma-kohtauksien 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. Mahdollisiin systeemisiin vaikutuksiin on kiinnitettävä huomiota, ja tämän vuoksi kortisolipitoisuus plasmassa on tarkastettava säännöllisin välein.

In vivo -tutkimusten mukaan oraalinen ketokonatsoli ja itrakonatsoli (tunnettuja CYP3A4:n estäjiä maksassa ja suolen limakalvoilla) suurentavat systeemistä altistusta budesonidille. Samanaikaista hoitoa ketokonatsolin, HIV-proteaasin 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.

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 tai ottamaan inhalaationsa ennen ateriaa suun ja nielun sieni-infektioiden vähentämiseksi
- huuhtelemaan kasvot vedellä ihoärsytyksen estämiseksi kasvomaskin käytön jälkeen.

Suun hiivasieni-infektiot ovat mahdollisia inhaloitavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Infektio saattaa vaatia asianmukaista sienilääkehoitoa, ja joidenkin potilaiden voi olla tarpeen keskeyttää budesonidihoitonsa (ks. lisäksi kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

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, klotrimatsoli ja HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviri ja sakinaviiri), siklosporiini ja troleandomysiini 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 nelinkertaisiksi), jos 200 mg itrakonatsolia kerran vuorokaudessa annetaan samanaikaisesti budesonidi-inhalaation (1000 mikrogramman kerta-annos) kanssa. *In vivo* -tutkimuksissa suun kautta otettavan ketokonatsolin ja itrakonatsolin on osoitettu voivan suurentaa budesonidin systeemistä pitoisuutta. Lyhytaikaisessa hoidossa (1–2 viikkoa) tämän vaikutuksen kliininen merkitys on vähäinen, mutta pitkäaikaisessa hoidossa se on huomioitava.

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 merkityksettömää plasman budesonidipitoisuuden suurenemista.

Lisämunuaisten 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.

Hoidon on oltava mahdollisimman lyhytaikainen. Pienintä astmaa tehokkaasti hallinnassa pitävää budesonidiannosta on käytettävä.

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.

Eräissä farmakokineettisissä tutkimuksissa 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 määrittäysrajan.

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 herkkyydestä.

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.

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

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

** ks. alla oleva kohta ”Pediatriiset potilaat”

Huomioitavaa

Kun siirrytään oraaliseen tai parenteraaliseen kortikosteroidihoitoon, voivat muut samanaikaiset sairaudet, kuten allergiat (allergiset iho-oireet ja allerginen riniitti), jotka aiemmin pysyivät hallinnassa oraalisen tai parenteraalisen kortikosteroidihoidon avulla, tulla takaisin.

Inhaloitavien glukokortikoidien käytön yhteydessä saattaa joskus ilmetä merkkejä tai oireita systeemistä glukokortikoidien haittavaikutuksista, jotka todennäköisesti ilmenevät annoksen, altistusajan, samanaikaisen tai aiemman kortikosteroidialtistuksen ja yksilöllisen herkkyyden mukaan (ks. kohta 4.4).

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 β_2 -adrenoseptoriagonistia 5–10 minuuttia ennen Budesonide Teva sumutinsuspensiota.

Stressinsietokyky voi heikentyä (ks. kohta 4.4).

Suurimmalla osalla pitkäaikaishoitoa saavista potilaista ei havaittu lisämunuaiskuoren suppressiota $\leq 0,8$ mg:n budesonidiannoksin. Olennaista vaikutusta ei kuitenkaan voida poissulkea $\leq 1,6$ mg:n vuorokausiannoksin. Systeemisiin glukokortikoidivaikutuksiin viittaavat oireet ja merkit (mukaan lukien lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) ovat harvinaiset.

Yliherkkyyden 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 ilmeneen 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 vastadiagnostoiduilla 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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. Budesonidia sisältävän sumutinsuspension käyttöön liittyviä akuutteja myrkytystapauksia ei tunneta. Lyhytaikaisen yliannostelun yhteydessä saattaa ilmetä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toiminnan suppressiota. Pitkäaikainen yliannostelu voi myös johtaa lisämunuaiskuoren atrofiaan. Stressinsietokyky voi heikentyä.

Hoito

Akuutti yliannostus:

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

Krooninen yliannostus:

Stressitilanteissa ”kortikosteroidisuojaus” (esim. hydrokortisonia isoin annoksin) voi olla tarpeen.

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: R03 BA02

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

Näiden ominaisuuksien ansiosta voidaan saavuttaa seuraavat vaikutukset keuhkoissa:

1. Syöttösoluista, basofiileistä ja makrofageista peräisin olevien välittäjäaineiden muodostus, kertyminen ja vapautuminen estyvät.
2. Keuhkoputkien hyperreaktiivisuus ulkopuolisia ärsykeitä kohtaan vähenee.
3. Kolinergiset ärsykkeet vähenevät, mikä vähentää eritteiden tuotantoa.
4. Epiteeli- ja endoteelikalvot vahvistuvat.
5. Tulehdusoireet (turvotus ja solulinfiltraatio) vähenevät.
6. Beeta-2-sympatomimeettien teho suurenee (permissiivinen vaikutus).

Tiettyjen proteiinien, kuten makrokortiinin, induktiota on pohdittu budesonidin mahdollisena spesifisenä vaikutusmekanismina. Tällaisten, steroidien spesifisten vaikutusten kannalta olennaisten proteiinien biosynteesiin kuluu jonkin aikaa, mikä selittää viiveen budesonidin täyden tehon saavuttamisessa.

Fosfolipaasi A₂:ta estämällä makrokortiniin vaikuttaa tähän arakidonihappometaboliaan ja estää tulehduksen välittäjäaineiden, kuten leukotrieenien, synteesiä.

Kliinisesti merkittäviä systeemisiä haittavaikutuksia ei yleisesti ottaen ole odotettavissa edes pitkäaikaisessa terapeuttien annosten käytössä, koska tahattomasti suun kautta tai verenkiertoon päätynyt budesonidi metaboloituu nopeasti maksassa.

Keuhkoputkien limakalvon atrofiaa ei ole havaittu edes pitkäaikaisessa käytössä.

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 suoritettua kliinistä tutkimusta, jossa tuotettiin inhaloidulla ja niellyllä budesonidilla sama systeeminen hyötyosuus, todettiin kliinisesti merkitsevä osoitus tehosta vain inhaloidulla budesonidilla. Tavanomaisilla annoksilla inhaloidun budesonidin terapeutin tehon todettiin siten suurelta osin johtuvan sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Provokaatiotutkimuksessa, jossa annettiin esihoidona 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. Alla on esimerkkejä edustavista tutkimuksista.

Kliiniset tiedot: Kurkunpääntulehdus

Budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota on verrattu lumelääkkeeseen useissa eri kurkunpääntulehdusta koskevilla pediatriksissa 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 Farmakokineetiikka

Kun budesonidia annetaan sumutinsuspension muodossa, noin 10–15 % annoksesta saavuttaa keuhkoputket. Loput päätyvät suuhun, nenään ja nieluun, josta lääke useimmiten niellään.

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.

Eräissä tutkimuksissa 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.

Pediatriset 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 fluokinoloniaetonidilla.

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, triamsinoloniaetonidi) saaneissa ryhmissä sekä verrokkiryhmissä.

Urosrotilla ensimmäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa tavattuja 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). Jyrsijöillä budesonidilla on osoitettu samanlaisia muutoksia, joita tiedetään esiintyvän muillakin glukokortikoideilla. Nämä muutokset olivat kuitenkin usein lievemmät kuin muilla paikallisesti annosteltavilla kortikosteroideilla. Näitä eläinkoetuloksia ei kuitenkaan pidetä merkityksellisinä tilanteissa, joissa ihmisiä hoidetaan suositelluilla annoksilla.

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, glukokortikoidireseptoritheyden 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 Kestoaika

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

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 pakkauskoost

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

Pakkauskoost:

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

Multipakkauksessa 40 (2 x 20) kertakäyttöampullia.

Kaikkia pakkauskokoja 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

23.5.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budesonide Teva 0,25 mg/ml suspension för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull på 2 ml innehåller 0,5 mg budesonid (0,25 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för nebulisator.

Vit till benvit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Budesonide Teva suspension för nebulisator är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 månader–12 år.

För behandling av luftvägssjukdomar som kräver behandling med glukokortikoider, såsom:

- bronkialastma
- kronisk, obstruktiv bronkit
- vid sjukhusbehandling av mycket svåra fall av pseudokrupp (*laryngitis subglottica*)

i fall där inhalationsspray eller pulverinhalator inte kan användas (exempelvis behandling av spädbarn och småbarn).

Att observera

Budesonid i form av suspension för nebulisator lämpar sig inte för behandling av akut andnöd (akuta astmaanfall eller *status asthmaticus*).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Budesonide Teva suspension för nebulisator har ännu inte fastställts för barn yngre än sex månader.

Information gällande suspensionens användning vid gällande indikationer hos barn under 6 månader saknas.

Administreringsätt

För inhalation.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Delvis använda, öppnade eller skadade endosampuller får ej användas.

Budesonide Teva ska administreras med hjälp av lämplig nebulisator. Andelen läkemedel som når patientens lungor varierar beroende på nebulisator. Den tid som krävs samt den dos patienten får beror på apparatens flödes hastighet samt på nebulisator kammarens storlek och fyllnadsvolym. Vid administrering av Budesonide Teva ska en flödes hastighet på 6–8 liter per minut användas. En lämplig fyllnadsvolym är i allmänhet 2–4 ml för de flesta nebulisatorer.

Suspensionen får inte ges som injektion eller intas via munnen.

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten antingen ta sin dos Budesonide Teva före en måltid eller skölja ur munnen med vatten efter inhalation. Om patienten använder ansiktsmask, är det viktigt att uppmana patienten/patientens vårdare att tvätta även ansiktet med vatten efter inhalation för att förhindra hudirritation.

Astma

En inhalationsbehandling med budesonid kan ersätta en oral glukokortikosteroidbehandling eller möjliggöra en betydande minskning av den orala dosen samtidigt som vårdbalansen upprätthålls lika god som förut. En övergång från peroral steroidbehandling till inhalerat budesonid ska initieras i ett läge där patientens sjukdom är i en relativt stabil fas. Då inleds behandlingen med en hög dos av inhalerat budesonid i kombination med den perorala steroiddosen som redan används. Efter ett samtidigt bruk på 10 dagar kan den perorala doseringen så småningom minskas (t.ex. med 2,5 mg predisolon eller motsvarande dos av annan glukokortikosteroid per månad) till minsta möjliga nivå. I många fall är det möjligt att helt ersätta den perorala steroiden med inhalerat budesonid. För mer information om avslutandet av kortikosteroidbehandlingen, se avsnitt 4.4.

Inledning av behandlingen

Då behandlingen inleds, under perioder med svåra astmasymtom samt då den orala glukokortikosteroiddosen trappas ned eller avslutas, är de rekommenderade doserna av Budesonide Teva följande:

Vuxna (inklusive äldre) samt barn och ungdomar över 12 år:

Vanligen 0,5–2,0 mg per dygn. I mycket svåra fall kan dosen ökas ytterligare.

Barn (6 månader–12 år):

0,25–1 mg per dygn. För patienter som får underhållsbehandling med orala steroider kan en högre initial dosering på upp till 2,0 mg per dygn övervägas.

Administrering av Budesonide Teva till barn ska ske under övervakning av vuxen. Inhaleringen ska ske i upprätt läge.

Underhållsdos

Underhållsdosen ska anpassas till patientens individuella behov med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad samt behandlingssvaret. När den önskade kliniska effekten har uppnåtts bör underhållsdosen minskas till lägsta möjliga dos som krävs för att hålla symtomen under kontroll.

Vuxna (inklusive äldre och ungdomar):

0,5–2,0 mg per dygn. I mycket svåra fall kan dosen ökas ytterligare.

Barn (6 månader–12 år):

0,25–1,0 mg per dygn.

Administrering en gång per dygn

Administrering en gång per dygn kan övervägas till barn och vuxna med lindrig till måttlig, stabil astma. Underhållsdos är mellan 0,25 mg och 1,0 mg Budesonide Teva per dygn. Administrering en gång per dygn kan sättas in hos patienter som inte behandlas med kortikosteroider och vars astma är välkontrollerad med inhalationssteroider. Dosen kan ges morgon eller kväll. Vid försämring av astmasymtomen bör dygnsdosen ökas till två doser per dygn.

Pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp, är den vanligen använda dosen 2 mg nebuliserat budesonid. Det ges som en engångsdos, eller som två 1 mg-doser med 30 minuters mellanrum. Doseringen kan upprepas var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills klinisk förbättring erhålls.

Patienter som underhållsbehandlas med orala glukokortikosteroider

Budesonide Teva suspension för nebulisator kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. För ytterligare information om avslutande av oral kortikosteroidbehandling, se avsnitt 4.4.

Då mer potent terapeutisk effekt krävs, och särskilt om patienten inte har riklig mukusutsöndring i luftvägarna, rekommenderas en ökning av Budesonide Teva-dosen i stället för ett tillägg av oral kortikosteroid, eftersom detta tillvägagångssätt utgör en mindre risk för systembiverkningar.

Schema över rekommenderade doser:

Dos	Volym Budesonide Teva 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
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

* Blandas i 0,9 % koksaltlösning till en volym på 2 ml.

Uppdelning av dos och blandbarhet

Budesonide Teva suspension för nebulisator kan blandas med 0,9 % koksaltlösning, liksom med lösningar för inhalation innehållande terbutalin, salbutamol, natriumkromoglikat eller ipratropium.

Innehållet i en endosampull kan delas för att få en exakt dos. Hälften av ampullinnehållet töms i nebulisator-kammaren och blandas med 0,9 % koksaltlösning. Ampullerna är försedda med en linje som indikerar en volym på 1 ml. Bruk av måttspårta rekommenderas.

Instruktioner för korrekt användning av Budesonide Teva suspension för nebulisator

Budesonide Teva suspension för nebulisator ska administreras med en lämplig nebulisator, såsom en jetnebulisator (t.ex. Pari LC Jet Plus tillsammans med en Pari Master-kompressor). Ultraljudsnebulisatorer lämpar sig inte för ändamålet.

Budesonide Teva suspensionen ska ges med en nebulisator försedd med munstycke eller lämplig ansiktsmask. Nebulisatorn ska anslutas till en luftkompressor med tillräckligt luftflöde (6 - 8 l/min), och fyllnadsvolymen ska vara 2 - 4 ml. **Patienterna ska förses med instruktioner för hur Budesonide Teva suspension för nebulisator ska användas. Barn och deras vårdnadshavare ska uppmuntras och instrueras i att använda munstycke i stället för ansiktsmask.**

Bruksanvisning:

- Ställ iordning nebulisatorn enligt tillverkarens instruktion.
- Lösgör en endosampull från remsan genom att vrida och dra.
- Skaka ampullen varsamt.
- Håll endosampullen upprätt och vrid av den övre delen.
- Tryck ur innehållet ur ampullen i nebulisatorbehållaren (kammaren).
- Budesonide Teva suspension för nebulisator distribueras i endosampuller. Därför ska eventuellt oanvänt läkemedel kastas efter doseringen och nebulisatorbehållaren rengöras och torkas. Tvätta nebulisator-kammaren och munstycket eller ansiktsmasken med varmt vatten eller mildt rengöringsmedel. Skölj väl och torka genom att ansluta nebulisator-kammaren till kompressorn.

- Patienterna bör instrueras att antingen ta sin dos Budesonide Teva före en måltid eller att skölja munnen med vatten efter varje inhalation för att undvika jästsvampinfektion i munhålan.
- Patienterna ska också instrueras att skölja ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmasken för att förhindra hudirritation i ansiktet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Budesonide Teva suspension för nebulisator är inte avsett för behandling av akut dyspné eller svår astma (*status asthmaticus*). Dessa tillstånd ska behandlas med kortverkande beta-2-stimulerare eller andra bronkodilaterare.

Särskild försiktighet bör iakttas för patienter med aktiv och tyst lungtuberkulos. Patienter med aktiv lungtuberkulos kan behandlas med Budesonide Teva endast om de samtidigt får behandling med effektiva tuberkulosläkemedel.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med svamp- eller virusinfektion i luftvägarna. I dessa fall ska Budesonide Teva suspension för nebulisator användas endast om svamp- eller virusinfektionen är adekvat behandlade.

Patienter som inte använt steroider under någon längre tid:

Terapeutisk effekt uppnås i allmänhet inom 10 dygn. Om patienten upplever mycket riklig slemutsöndring i luftvägarna, kan en kortvarig behandling (cirka 2 veckor) med perorala kortikosteroider krävas (start med dos som motsvarar 40–60 mg prednison per dag). Behandling med systemiska kortikosteroider ska avslutas småningom. Efter en oral läkemedelsbehandling är en behandling med enbart Budesonide Teva suspension för nebulisator i allmänhet tillräckligt.

Steroidberoende patienter:

Se avsnitt 4.2 för överföring av patienter från oral kortikosteroidbehandling till inhalationsterapi.

I överföringsskedet kan patienter med nedsatt binjurefunktion kräva kompletterande systemisk kortikosteroidbehandling i situationer av stress eller i nödsituationer, såsom kirurgiska ingrepp, skador, svåra infektioner eller försämrad astma. Samma gäller patienter som tidigare behövt höga doser inhalede kortikosteroider som anfallsmedicinering eller som under en längre tid behandlats med högsta möjliga rekommenderade doser av inhalede kortikosteroider. Binjurefunktionen kan vara nedsatt hos dessa patienter, vilket kan leda till kliniskt betydande binjureinsufficiens och ett eventuellt behov av systemisk kortikosteroidbehandling i stressituationer.

En övergång från oral behandling till inhalede budesonid kan orsaka symtom som den tidigare systemiska kortikosteroidbehandlingen har undertryckt, såsom exempelvis symtom på allergi eller artrit, t.ex. snuva, eksem och led- eller muskelsmärter. Dessa patienter ska administreras symtomatisk tilläggsterapi. Brist på glukokortikosteroideffekt ska misstänkas om patienten uppvisar trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar, vilket är sällsynt. I dessa fall kan den orala glukokortikosteroiddosen ibland tillfälligtvis behöva ökas.

Liksom vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda med väsende andning omedelbart efter dosering av budesonid. Om reaktionen är svår, ska behandlingen utvärderas på nytt och alternativ terapi initieras vid behov.

Om akut dyspné uppkommer trots behandlingen med budesonid, ska en snabbverkande bronkodilaterare för inhalation användas och en ny medicinsk bedömning övervägas. Om astmasymtomen inte kan kontrolleras adekvat trots maximala doser av inhalerad kortikosteroid, kan patienten behöva korttidsbehandling med systemisk kortikosteroid. I sådana fall ska underhållsbehandlingen med inhalerad kortikosteroid fortsättas tillsammans med den systemiska behandlingen.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggressivt beteende (särskilt hos barn) (se avsnitt 4.8).

För att undvika att längdtillväxten avtar och minska eventuella systemiska effekter, är det viktigt att dosen av inhalerad kortikosteroid titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv systemkontroll av astman uppnås.

Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom som dimsyn eller andra synrubbingar, bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier. Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer. Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Försämring av symtom på akuta luftvägsinfektioner

Om sjukdomssymtomen försämras på grund av en akut luftvägsinfektion ska behandling med sakenliga antibiotika övervägas. Dosen av Budesonide Teva suspension för nebulisator kan justeras vid behov, och systemisk administrering av kortikosteroider kan vara på sin plats.

Övrigt att observera

Budesonide Teva suspension för nebulisator är inte avsett för behandling av akuta astmaanfall, utan dessa tillstånd ska behandlas med kortverkande bronkdilaterande läkemedel för inhalation. Om behandlingen med kortverkande bronkdilaterare inte har önskad effekt eller om patienten behöver flera inhalationer än vanligt, ska läkare kontaktas. I dessa fall ska det ökade behovet av läkemedel beaktas t.ex. genom en ökning av dosen inhalerat budesonid eller ett tillägg av långtidsverkande betaagonist eller initiering av oral glukokortikosteroidkur.

En nedsatt leverfunktion kan inverka på elimineringen av kortikosteroider så att kortikosteroidernas elimineringshastighet sjunker med en ökad systempåverkan som följd. I dessa fall ska särskild uppmärksamhet fästas vid eventuella biverkningar. Uppmärksamhet ska fästas vid eventuella systembiverkningar, och därför ska kortisolhalten i plasma kontrolleras regelbundet.

In vivo-studier har visat att oralt ketokonazol och itraconazol (kända hämmare av CYP3A4 i levern och tarmslemhinnan) ökar den systemiska exponeringen för budesonid. En samtidig behandling med

ketokonazol, HIV-proteashämmare eller övriga potenta hämmare av CYP3A4 ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om detta ej är möjligt bör intervallet mellan administreringen av dessa läkemedel och budesonid vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen bör också övervägas.

Nebulisatorkammaren ska rengöras efter varje användning. Rengör kammaren och munstycket eller ansiktsmasken med hett vatten och ett mildt rengöringsmedel. Skölj noggrant och torka de rengjorda delarna genom att koppla nebulisatorkammaren till kompressorn.

För att minska risken för heshet och candidainfektioner i munnen ska patienterna instrueras att:

- skölja munnen med vatten efter varje inhalation eller ta sin inhalation före en måltid för att minska risken för candidainfektioner i mun och svalg
- skölja ansiktet med vatten för att minska risken för hudirritation efter bruk av ansiktsmask.

Candidainfektioner i munnen kan uppkomma i samband med behandling med inhaleda kortikosteroider. Dessa infektioner kan kräva behandling med adekvata svamppläkemedel, och hos somliga patienter kan ett avbrytande av behandlingen med inhalerat budesonid bli nödvändigt (se dessutom avsnitt 4.2)

Pediatrik population

Inverkan på längdtillväxten

En regelbunden uppföljning av längdtillväxten rekommenderas hos barn som behandlas med inhalationskortikosteroider under en längre tid. Om tillväxten hämmas ska dosen inhalationssteroid i mån av möjlighet minskas till den lägsta nivå som räcker till för en effektiv kontroll av astmasymtomen. Man bör även överväga att remittera patienten till specialistläkare inom barnpulmonologi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolism av budesonid sker primärt genom CYP3A4. Hämmare av detta enzym (inhibitorer), t.ex. ketokonazol, itraconazol, klotrimazol och HIV-proteashämmare (ritonavir och sakvinavir), ciklosporin och troleandomycin kan därför flerfaldigt öka den systemiska exponeringen för budesonid (se avsnitt 4.4 och 5.2). Eftersom data saknas för att ge doseringsrekommendationer bör kombinationer av denna typ undvikas. Om en sådan kombination dock inte kan undvikas, bör intervallet mellan behandlingarna vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, som t.ex. läkemedel med kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Eftersom binjurefunktionen kan vara hämmad, kan ett ACTH-stimulerings-test för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktigt positiva resultat (låga värden).

Begränsade data för den här interaktionen med inhalerat budesonid i hög dos indikerar att markanta ökningarna i plasmanivåerna (i medeltal fyrfaldigt) kan uppstå om itraconazol i doser om 200 mg dagligen administreras samtidigt med inhalerat budesonid (singeldos om 1 000 µg). *In vivo*-studier har visat att oral administrering av ketokonazol och itraconazol kan öka systemkoncentrationen av budesonid. Detta är av ringa klinisk betydelse vid korttidsbehandling (1–2 veckor), men ska beaktas i samband med långtidsbehandling.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlats med östrogener och kontraceptiva steroider, men ingen sådan effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos-piller.

Andra potenta hämmare av CYP3A4, såsom erytromycin och klaritromycin, ger sannolikt också en markant ökning av plasmakoncentrationerna för budesonid. Samtidig användning av cimetidin kan medföra en något förhöjd plasmakoncentration av budesonid, men detta är inte kliniskt signifikant.

Den hämmande effekten på binjurfunktionen är additiv vid samtidigt intag av systemiska eller intranasala steroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

De flesta resultaten från prospektiva epidemiologiska studier och data, som inkommit efter godkännande för försäljning i hela världen, visar inte på någon ökad risk för biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet på grund av användning av inhalerat budesonid under graviditet. Det är viktigt för både fostret och modern och att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Liksom för andra läkemedel som administreras under graviditeten ska nyttan av administrering av budesonid under graviditet för modern alltid vägas mot de eventuella riskerna för fostret.

En behandling ska vara så kort som möjligt. Lägsta möjliga effektiva budesoniddos som krävs för att bibehålla astmakontrollen ska användas.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av budesonid är det dock osannolikt att läkemedlet skulle ha effekter på det ammade barnet. Budesonid kan användas under amning.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos astmatiska ammande kvinnor resulterar i försumbar systemisk exponering för budesonid hos det ammade barnet.

I en farmakokinetisk studie, var barnets beräknade dos uppskattningsvis 0,3 % av moderns dagliga dos vid båda dosnivåerna. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades till en 600-del av koncentrationerna som observerats i moderns plasma, under förutsättning att den orala biotillgängligheten hos spädbarnet var 100 %. Koncentrationerna av budesonid i plasmaprover från spädbarn låg alla under gränsen för kvantifiering.

Baserat på data gällande inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom det terapeutiska doseringsintervallet efter nasal, inhalerad, oral och rektal administrering förväntas exponeringen för det ammade barnet vara låg.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Budesonide Teva suspension för nebulisator har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tecken och symtom på systemiska glukokortikosteroidbiverkningar kan i enstaka fall förekomma med inhalerade glukokortikosteroider. Detta beror troligen på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare kortikosteroidexponering och individuell känslighet.

Biverkningarna presenteras grupperade enligt organsystem, symtom och frekvens. Frekvenserna för biverkningarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka rapporter.

Organsystem	Symtom	Frekvens
infektioner och infestationer	candidos i svalget, pneumoni (hos patienter med KOL)	vanliga
immunsystemet	omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner* inklusive utslag, kontakteksem, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner.	sällsynta
endokrina systemet	symtom och tecken på systemeffekter av kortikosteroider, såsom sänkt binjurefunktion och tillväxthämning**	sällsynta
psykiska störningar	ångest, depression	mindre vanliga
	rastlöshet, nervositet, beteendestörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggressivitet (särskilt hos barn)	sällsynta
	sömnstörningar	ingen känd frekvens
centrala och perifera nervsystemet	tremor	mindre vanliga
ögon	katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)	mindre vanliga
	glaukom	ingen känd frekvens
andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hosta, irritation i halsen, heshet	vanliga
	bronkospasm, dysfoni	sällsynta
hud och subkutan vävnad	blåmärken	sällsynta
muskuloskeletala systemet och bindväv	osteoporos (vid långtidsbehandling), muskelkramp	mindre vanliga

* Se ”Beskrivning av vissa särskilda biverkningar: hudirritation i ansiktet” nedan

** Se ”Pediatrik population” nedan

Att observera

Vid övergång från oral eller parenteral behandling med kortikosteroider till inhaleda kortikosteroider kan samtidiga sjukdomar, såsom allergier (allergiska hudsymtom och allergisk rinit) som tidigare kontrollerats av de systemiska effekterna av peroral eller parenteral kortikosteroidmedicinering, återkomma.

Tecken och symtom på systemiska glukokortikosteroidbiverkningar kan i enstaka fall förekomma med inhaleda glukokortikosteroider. Detta beror troligen på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare kortikosteroidexponering och individuell känslighet (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Budesonid kan orsaka candidos i munhåla och svalg. Patienterna ska informeras om att denna biverkning är mer sällsynt om inhalationen tas före en måltid och/eller om munnen sköljs efter varje inhalation. Candidos i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt applicerade antimykotika. Inhalationsbehandlingen med budesonid behöver inte avbrytas för denna behandling.

Hosta kan förebyggas genom inhalation av β_2 -adrenoreceptoragonist 5–10 minuter före Budesonide Teva-dosen.

Förmågan att tåla stress kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Vid doser på upp till 0,8 mg budesonid per dag sågs ingen suppression av binjurecortex hos majoriteten av de patienter som stod på långtidsbehandling. En relevant effekt kan inte uteslutas vid doser på upp till 1,6 mg

budesonid dagligen. Tecken och symtom som tyder på systemiska glukokortikoideffekter, inklusive binjureinsufficiens och långsam längdtillväxt hos barn, är sällsynta.

Hudirritation i ansiktet, som ett exempel på en överkänslighetsreaktion, har inträffat i vissa fall när en nebulisator med en ansiktsmask använts. För att förhindra hudirritationer bör ansiktet tvättas med vatten efter användning av ansiktsmask.

I placebokontrollerade studier rapporterades katarakt som en mindre vanlig biverkning också i placebogrupperna.

Kliniska studier med 13 119 patienter som använde inhalerat budesonid och 7 278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av ångest var 0,52 % för inhalerat budesonid och 0,65 % för placebo. Frekvensen av depression var 0,67 % för inhalerat budesonid och 1,15 % för placebo.

Det finns en ökad risk för lunginflammation hos patienter med nyligen diagnostiserad KOL som påbörjar behandling med inhalede kortikosteroider. En sammanvägd bedömning av 8 poolade kliniska prövningar med 4 643 KOL-patienter som behandlats med budesonid och 3 643 patienter som randomiserats till behandling med icke-inhalede kortikosteroider (non-ICS) har dock inte visat en ökad risk för lunginflammation. Resultaten från de första 7 av dessa 8 studier har publicerats som en meta-analys.

Pediatrisk population

På grund av risken för tillväxthämning hos barn bör tillväxten följas som beskrivs i avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom

Budesonide Teva suspension för nebulisator innehåller 0,1 mg dinatriumedetat i 1 milliliter suspension. Dinatriumedetat har konstaterats kunna orsaka bronkkonstriktioner vid halter som överskrider 1,2 mg/ml.

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte utgöra något kliniskt problem. Det finns inga kända fall av akut intoxikation med budesonid suspension för nebulisator.

Kortvarig överdosering kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln. Vid långvarig överdosering kan binjurebarksatrofi förekomma. Tecken på typiska effekter av glukokortikoider kan upptäckas. Förmågan att anpassa sig till stress kan försämrats.

Behandling

Akut överdos:

Inga behov av akuta åtgärder. Behandlingen med budesonid ska fortsätta med rekommenderad dos för att hålla astman under kontroll. Binjurefunktionen kommer att återgå till det normala inom några dagar.

Kronisk överdos:

I stressiga situationer kan en ”skyddande kortikoidbehandling” (t.ex. stora doser hydrokortison) behövas.

Patienten ska behandlas som beroende av steroider och överförs till lämplig underhållsdos med systemisk steroid, exempelvis prednisolon. När tillståndet är stabilt kan patienten fortsätta inhalationsbehandlingen med budesonid med rekommenderad dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer; glukokortikoider
ATC-kod: R03BA02

Budesonid är en glukokortikosteroid med effektiv, lokal inflammationshämmande, antiallergisk, antiexudativ och svullnadsdämpande effekt och lindrigare samt mer sällsynta biverkningar än vid behandling med orala kortikosteroider.

På grund av dessa egenskaper kan följande effekter i lungorna uppnås:

1. Hämmad bildning, retention och frisättning av mediatorer från mastceller, basofiler och makrofager.
2. Minskad hyperaktivitet i luftvägarna vid yttre stimuli.
3. Minskade kolinerga stimuli, vilket minskar sekretproduktionen.
4. Förstärkt epitel- och endotelmembran.
5. Minskade inflammatoriska symtom (ödem, cellinfiltrering).
6. Ökad effekt av beta-2-sympatomimetika (permissiv effekt).

Induktion av specifika proteiner, t.ex. makrokortin, nämns som möjliga specifika verkningsmekanismer för budesonid. Biosyntesen av dessa proteiner kräver en viss tid, vilket förklarar fördröjningen tills full effekt av budesonid uppnås.

Genom att hämma fosfolipas A₂ interagerar makrokortin med denna arakidonsyrametabolism och hämmar på så vis syntesen av inflammatoriska mediatorer, såsom leukotriener.

I allmänhet förväntas inga kliniskt relevanta systemiska steroidbiverkningar ens vid långtidsanvändning av terapeutiska doser, eftersom oavsiktligt svald dos eller dos som kommit in i blodcirkulationen metaboliseras snabbt i levern.

Atrofi av slemhinnan i luftrören har inte observerats ens vid långtidsanvändning.

Lokal antiinflammatorisk effekt

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter, såsom en hämmad frisättning av inflammatoriska mediatorer och en hämning av cytokinmedierat immunsvär, är sannolikt viktiga.

I en klinisk prövning hos astmapatienter där samma systemiska biotillgänglighet producerades med både inhalerat och oralt administrerat budesonid, konstaterades ett kliniskt relevant bevis på effekt endast med inhalerat budesonid. Den terapeutiska effekten med vanliga doser av inhalerat budesonid konstaterades därmed till stor del bero på dess direkta inverkan i luftvägarna.

I en provokativ studie där budesonid administrerades i fyra veckor i förebyggande syfte, konstaterades en minskning av både den omedelbara och den fördröjda bronkkonstriktion som framkallas av allergiska reaktioner.

Effektstart

Efter en inhalerad budesoniddos ur pulverinhalator underlättas lungfunktionen inom några timmar. Då budesonid inhaleras via pulverinhalator har lungfunktionen konstaterats förbättras inom två dagar från behandlingsstart, medan bästa möjliga nytta möjligen uppnås först efter fyra veckor.

Luftvägarnas reaktivitet

Budesonid har visats minska luftvägarnas reaktivitet gentemot histamin och metakolin hos patienter med hyperreaktiva luftvägar.

Ansträngningsutlöst astma

Inhalerat budesonid har konstaterats vara effektivt som förebyggande medel vid ansträngningsutlöst astma.

Tillväxt

Tillgången på data från långtidsstudier är knapp, men de flesta barn och ungdomar som behandlats med inhalerat budesonid uppnår dock tydligen sin förväntade längd som vuxna. En tillfällig fördröjning av längdtillväxten (cirka 1 cm) har ändå konstaterats i början av behandlingen. Denna retardation inträffar i allmänhet under det första behandlingsåret (se avsnitt 4.4).

Inverkan på kortisolkoncentrationen i plasma

Studier med budesonid på friska frivilliga har visat en dosrelaterad effekt på både plasma- och urinkortisol. Vid rekommenderade doser har budesonid signifikant mindre inverkan på binjurefunktionen än 10 mg prednisolon (visat med ACTH-tester).

Pediatrisk population

Kliniska data: Astma

Effekten av nebuliserat budesonid har utvärderats i ett stort antal kliniska studier, i vilka det visats att budesonid är effektivt för både vuxna och barn (doserat en eller två gånger dagligen) som profylaktisk inflammationshämmande behandling av kronisk astma. Några exempel på representativa studier presenteras nedan.

Kliniska data: Pseudokrupp

Ett flertal studier hos barn med pseudokrupp har jämfört nebuliserat budesonid med placebo. Exempel på representativa studier som utvärderar användning av nebuliserat budesonid för behandling av barn med krupp ges nedan.

Effekt vid behandling av barn med mild till måttlig pseudokrupp

En randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie på 87 barn (i åldern 7 månader till 9 år), inlagda på sjukhus med pseudokrupp som klinisk diagnos, genomfördes för att fastställa om nebuliserat budesonid förbättrar symtampoängen för pseudokrupp eller förkortar längden på sjukhusvistelsen. En initial dos av budesonid (2 mg) eller placebo gavs följt av antingen budesonid 1 mg eller placebo gavs var 12:e timme. Budesonid förbättrade statistiskt signifikant symtampoängen vid 12 och 24 timmar samt vid 2 timmar hos patienter med initiala poäng på över 3. Sjukhusvistelsens längd reducerades också med 33 %.

Effekt hos barn med måttlig till svår pseudokrupp

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes för att jämföra effekten av nebuliserat budesonid och placebo vid behandlingen av pseudokrupp hos 83 spädbarn och barn (i åldern 6 månader till 8 år) inlagda på sjukhus för pseudokrupp. Patienterna fick antingen budesonid 2 mg eller placebo var 12:e timme i högst 36 timmar eller fram tills utskrivning från sjukhuset. De totala symtampoängen för pseudokrupp bedömdes vid 0, 2, 6, 12, 24, 36 och 48 timmar efter den första dosen. Vid 2 timmar, visade både budesonid- och placebo-gruppen en liknande förbättring av symtampoängen, utan statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid sex timmar, var symtampoängen i budesonid-gruppen statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo-gruppen, och denna förbättring jämfört med placebo var också tydlig vid 12 och 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Då budesonid suspension för nebulisator inhaleras kommer cirka 10–15 % av dosen att nå luftrören. Resten av dosen stannar i mun, näsa och svalg, varav största delen sväljs ned.

Absorption

Hos vuxna är den systemiska biotillgängligheten för budesonid efter administrering av nebuliserat budesonid via jetnebulisator ungefär 15 % av den nominella dosen och 40–70 % av den dos som tillförts patienten. Endast en mycket liten del av den systemiskt tillgängliga dosen kommer från nedsvält läkemedel. Den maximala plasmakoncentrationen efter administrering av en engångsdos på 2 mg uppnås 10–30 minuter efter påbörjad inhalation, och är ungefär 4 nmol/l.

Distribution

Distributionsvolymen för budesonid hos vuxna är cirka 3 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ungefär 85–90 %.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (ungefär 90 %) första-passage-metabolism i levern. Glukokortikosteroidaktiviteten hos de metaboliter som bildas via första-passage-metabolismen är ringa. Glukokortikosteroidaktiviteten hos huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Budesonids metabolism medieras främst via CYP3A, d.v.s. via en av de undergrupper som tillhör cytokrom P450-familjen.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i oförändrad eller konjugerad form, huvudsakligen via njurarna. Inget oförändrat budesonid har observerats i urinen. Budesonid har en snabb systemisk clearance (cirka 1,2 liter/min) hos friska vuxna, och den terminala halveringstiden efter intravenös administrering är i medeltal 2-3 timmar.

Linjäritet

I kliniskt relevanta doser är farmakokinetiken för budesonid dosproportionerlig.

I en studie ökade ketokonazoldoser som administrerades två gånger dagligen halten av samtidigt administrerat budesonid (10 mg per engångsdos) med i medeltal 7,8 gånger. Motsvarande data gällande eventuella interaktioner med inhalerat budesonid saknas, men en betydande ökning av läkemedelshalten i plasma kan förväntas.

Pediatrik population

Budesonid har en systemisk clearance på omkring 0,5 l/min hos barn i åldern 4 - 6 år med astma. Barn har ungefär 50 % högre clearance per kg kroppsvikt än vuxna. Halveringstiden för budesonid efter inhalation är omkring 2,3 timmar hos barn med astma, vilket är ungefär densamma som hos friska vuxna. Hos barn i åldern 4–6 år med astma är den systemiska biotillgängligheten för budesonid efter administrering av nebuliserat budesonid via jetnebulisator (Pari LC Jet Plus® med Pari Master®-kompressor) ungefär 6 % av den nominella dosen och 26 % av den dos som administrerats till patienten. Den systemiska biotillgängligheten hos barn är ungefär hälften jämfört med den som konstaterats hos friska vuxna.

Den maximala plasmakoncentrationen efter administrering av en engångsdos på 1 mg budesonid uppnås ungefär 20 minuter efter påbörjad inhalation, och är ungefär 2,4 nmol/l hos barn mellan 4 och 6 år med astma. Exponeringen (C_{max} och AUC) för budesonid efter administrering av en engångsdos på 1 mg som ges via nebulisator till barn mellan 4 - 6 år är ungefär densamma som den för friska vuxna som ges samma avgivna dos via samma nebuliseringssystem.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av budesonid är låg och i samma storleksklass som hos andra glukokortikosteroider (t.ex. beklometasondipropionat och fluocinolonacetonid).

Gångse studier avseende subakut toxicitet och kronisk toxicitet har visat att budesonid har likartade eller lindrigare systemeffekter, såsom viktnedgång och atrofi i lymfvävnad och binjurebark, i jämförelse med övriga glukokortikosteroider.

En ökad incidens av hjärngliom hos hanrättor har observerats i en karcinogenicitetsstudie, men detta kunde inte bekräftas i en upprepad studie. Förekomsten av gliom var densamma i alla grupper som fått aktivt läkemedel (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetonid) och i kontrollgrupperna.

De leverförändringar som konstaterades hos hanrättor i den första karcinogenicitetsstudien (primära levercellstumörer) förekom också i en upprepad studie med både budesonid och de glukokortikosteroider som använts i jämförande syfte. Dessa tumörer berodde högst antagligen på receptoreffekter, och de är artspecifika.

Tillgängliga kliniska data visar inte på att budesonid eller övriga glukokortikosteroider skulle inducera hjärntumörer eller primära levercellstumörer hos människa.

Kortikosteroider, såsom budesonid, har visat sig orsaka fosterskador vid reproduktionsstudier hos djur (inklusive gomspalt och skelettmissbildningar). Hos gnagare har budesonid uppvisat samma förändringar som redan varit kända för andra glukokortikoider, men dessa var ofta mindre framträdande med budesonid i jämförelse mot andra lokalt administrerade kortikosteroider. Dessa resultat från djurstudier ser dock inte ut att vara av relevans vid behandling av människor vid rekommenderade dosnivåer.

Djurstudier har också visat att prenatal exponering för höga glukokortikosteroiddoser (som dock är mindre än de teratogena doserna) kan öka risken för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikosteroidreceptortäthet samt neurotransmittorsättning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

dinatriumedetat
natriumklorid
polysorbat 80 (E433)
citronsyramonohydrat (E330)
natriumcitrat (E331)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

I oöppnad förpackning: 2 år

Efter att foliepåsen har öppnats för första gången: 3 månader.

Endast för engångsbruk. Eventuellt överbliven suspension ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i upprätt läge.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara ampullerna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Hållbarhet i öppnad förpackning, se avsnitt 6.3.

Preparatet bibehåller sin sterilitet fram till öppnandet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosampuller av LDPE. Varje ampull innehåller 2 ml suspension. Strips med fem ampuller är förpackade i en foliepåse som levereras i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller för engångsanvändning.

Multiförpackning med 40 (2 x 20) endosampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Budesonide Teva suspension för nebulisator kan blandas med 0,9 % natriumkloridlösning och med nebulisationslösningar innehållande terbutalin, salbutamol, natriumkromoglikat eller ipratropiumbromid. Sådana blandningar bör användas inom 30 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
SE-251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.2.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 28.1.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.5.2024