

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novopulmon Novolizer 200 mikrog/annos inhalaatiojauhe

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDENMÄÄRÄT

Vaikuttava aine: budesonidi.

Yksi annos sisältää 200 mikrogrammaa budesonidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

10,7 mg laktoosimonohydraattia / annos.

Annos on se määrä lääkettä, jonka potilas voi saada laitteen suukappaleen kautta.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe

Valkoinen jauhe

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen astman säännöllinen hoito.

Huomio: budesonidi ei ole tarkoitettu akuuttien astmakohtausten hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Jos potilas siirtyy jostakin toisesta inhalaatiolaitteesta Novopulmon Novolizer inhalaatiojauheeseen, on annos tarkistettava ja säädettävä uudestaan yksilöllisesti. Tuolloin on otettava huomioon käytössä oleva vaikuttava aine, lääkkeenoton tiheys ja antotapa.

*Uudet potilaat ja potilaat, joita on aikaisemmin hoidettu inhaloitavalla steroidilla:*

##### Aikuiset (mukaan lukien vanhukset) ja yli 12-vuotiaat lapset/nuoret:

Suosittelava aloitusannos: 200–400 mikrog 1–2 kertaa päivässä.

Suurin suositeltava annos: 800 mikrog 2 kertaa päivässä.

##### 6–12-vuotiaat lapset:

Suosittelava aloitusannos: 200 mikrog 2 kertaa päivässä tai 200–400 mikrog kerran päivässä.

Suurin suositeltava annos: 400 mikrog 2 kertaa päivässä.

##### Alle 6-vuotiaat lapset:

Alle 6-vuotiaille lapsille ei suositella Novopulmon Novolizerin käyttöä, sillä sen turvallisuudesta ja tehosta on vain niukasti tietoa.

Huomio: 400 mikrogramman annoksia varten on saatavilla 400 mikrogramman vahvuus.

Annos tulee sovittaa potilaan yksilöllisten tarpeiden, sairauden vaikeusasteen ja potilaan klinisen vasteen mukaisesti. Kun oireet on saatu hallintaan, määritetään pienin mahdollinen ylläpitoannos.

#### Annosrajat:

Aikuiset (mukaan lukien vanhukset) ja yli 12-vuotiaat lapset/nuoret: 200–1 600 mikrog päivässä.

6–12-vuotiaat lapset: 200–800 mikrog päivässä.

Aikuisten, vanhusten ja lasten on syytä ottaa lääkettä kaksi kertaa päivässä hoidon alussa, vaikeiden astmajaksojen aikana sekä vähennettäessä tai lopetettaessa oraalisten glukokortikoidien ottamista.

Aikuiset, vanhukset ja yli 12-vuotiaat lapset/nuoret voivat ottaa lääkettä kerran päivässä (800 mikrogramman annokseen asti) hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa astmaa, joka on saatu hallintaan kahdesti päivässä otettavalla inhaloitavalla glukokortikosteroidilla (joko budesonidi tai beklometasoni).

6–12-vuotiaat lapset voivat ottaa lääkettä kerran päivässä (400 mikrogramman annokseen asti) hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa astmaa, joka on saatu hallintaan kahdesti päivässä otettavalla inhaloitavalla glukokortikosteroidilla (joko budesonidi tai beklometasoni).

Jos potilas siirtyy lääkkeen otosta kahdesti päivässä kerran päivässä tapahtuvaan inhalointiin, pidetään kokonaispäiväannos samana (ottaen huomioon vaikuttava aine ja inhalaattorin ominaisuudet). Tätä annosta pienennetään siten, että saavutetaan pienin annos, jolla astmaoireet pysyvät kurissa. Lääkkeen ottoa kerran päivässä tulee harkita ainoastaan silloin, kun astmaoireet ovat hallinnassa. Kerran päivässä tapahtuvassa lääkityksessä annos otetaan illalla.

Jos astmaoireet pahenevat (esim. havaitaan jatkuvasti hengitysvaikeuksia, inhaloitavan keuhkoputkia laajentavan aineen käyttö lisääntyä), on inhaloitavan steroidin annosta suurennettava. Potilaita, jotka ottavat lääkettä kerran päivässä, neuvotaan kaksinkertaistamaan inhaloitavan kortikosteroidin annos siten, että he ottavat kerta-annoksen kaksi kertaa päivässä. Potilaan, jonka astma pahenee, on joka tapauksessa otettava yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Lyhytvaikutteinen inhaloitava beeta-2-agonisti on syytä pitää aina saatavilla helpottamaan äkillisiä astmaoireita.

#### Astma

Novopulmon Novolizer voi mahdollistaa oraalisen glukokortikosteroidin korvaamisen tai annoksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä hyvänä. Potilaan voinnin on oltava suhteellisen vakaa, kun oraalista steroidihoidosta ryhdytään siirtymään Novopulmon Novolizeriin. Suuria Novopulmon Novolizer -annoksia annetaan yhdessä aiemmin käytettyjen oraalisten steroidiannosten kanssa noin 10 päivän ajan. Tämän jälkeen oraalinen steroidiannos pienennetään asteittain (esimerkiksi 2,5 mg prednisolonia tai sitä vastaava määrä kuukausittain) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Oraalinen steroidi voidaan usein korvata kokonaan Novopulmon Novolizerilla. Lisätietoja kortikosteroidilääkityksen lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

#### Hoitomenetelmä ja hoidon kesto:

Novopulmon Novolizer on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Läkettä on käytettävä säännöllisesti annossuosituksen mukaisesti, vaikka oireita ei potilaalla olisikaan.

Astman paranemista voidaan havaita 24 tunnin kuluessa, vaikka maksimaalisen vaikutuksen saavuttamiseen voidaankin tarvita 1–2 viikon hoitajakso.

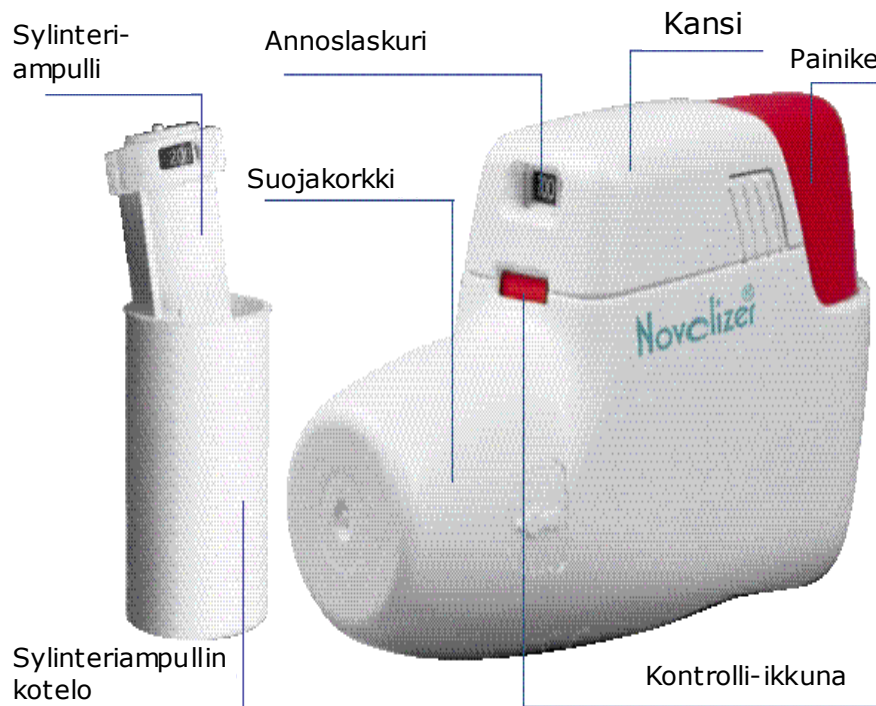
#### Antotapa

Otetaan inhalaationa.

Jotta vaikuttava aine saavuttaa mahdollisimman hyvin vaikutuspaikan, sisäänhengityksen on oltava mahdollisimman tasainen, syvä ja nopea (kunnes keuhkot ovat täynnä). Selvästi kuuluva klik-ääni ja kontrolli-ikkunan värin vaihtuminen vihreästä punaiseksi osoittavat, että lääke on inhaloitu oikein. Jos klik-ääntä ei kuulu eikä kontrolli-ikkunan väri vaihdu, on inhalaatio toistettava. Inhalaattori pysyy lukittuna kunnes inhalaatio on onnistunut.

Suun kandida-infektion ja käheyden välttämiseksi suositellaan, että potilas ottaisi lääkkeen ennen ateriaa ja huuhtelisi suun vedellä tai pesisi hampaat jokaisen inhalaation jälkeen.

### Jauheinhalaattorin (= Novolizer) käyttö ja käsittely



### Täyttö

1. Paina kevyesti kannen molemmilla puolilla olevista juovitetuista kohdista, siirrä kantta eteenpäin ja nosta kansi pois.
2. Poista sylinteriampullin koteloa suojaava alumiinifolio ja ota uusi sylinteriampulli.
3. Aseta sylinteriampulli jauheinhalaattoriin (= Novolizer) niin, että annoslaskuri on suuosaa kohti.
4. Aseta kansi takaisin paikalleen työntämällä sitä painiketta kohti kunnes se napsahtaa paikoilleen. Sylinteriampulli voi olla jauheinhalaattorissa (= Novolizer) kunnes se on kulutettu loppuun tai enintään 6 kuukauden ajan asettamisen jälkeen.

*Huomaa:* Novopulmon Novolizer sylinteriampulleja saa käyttää vain Novolizer jauheinhalaattorissa.

### Käyttö

1. Kun käytät jauheinhalaattoria (= Novolizer), pidä se aina vaakatasossa. Poista ensin suojakorkki.
2. Paina punainen painike aivan pohjaan. Voit kuulla kaksi klik-ääntä ja kontrolli-ikkunan (alempi ikkuna) väri vaihtuu punaisesta vihreään. Vapauta painike. Vihreä väri ikkunassa tarkoittaa, että jauheinhalaattori (= Novolizer) on valmis käytettäväksi.
3. Hengitä ulos niin kauan kuin mahdollista (mutta älä hengitä jauheinhalaattoriin).

4. Aseta huulet suukappaleen ympärille. Hengitä jauhe keuhkoihin tasaisesti, syvään ja mahdollisimman nopeasti (kunnes keuhkot ovat täynnä). Hengityksen aikana sinun tulee kuulla voimakas klik-ääni, joka tarkoittaa että lääke on otettu oikein. Pidätä hengitystä muutaman sekunnin ajan ja jatka sitten normaalia hengitystä.

*Huomaa:* Jos potilas tarvitsee samalla kertaa useamman kuin yhden annoksen, tulee kohdat 2–4 toistaa.

5. Lääke on nyt otettu oikein – laita suojakorkki suukappaleeseen.

6. Numero ylemmässä ikkunassa ilmoittaa kuinka monta inhalaatioannosta on jäljellä.

*Huomaa:* Punaista painiketta painetaan vain juuri ennen lääkkeen inhaloimista.

Kaksoisinhalaation ottaminen jauheinhalaattorilla (= Novolizer) vahingossa ei ole mahdollista. Klik-ääni ja kontrolli-ikkunan värin vaihtuminen kertovat, että lääkkeen inhointi on onnistunut. Jos kontrolli-ikkunan väri ei vaihdu, inhalaatio tulee toistaa. Jos inhalaatio ei onnistu useammasta yrityksestä huolimatta, on potilaan otettava yhteys lääkäriin.

## **Puhdistus**

Jauheinhalaattori (= Novolizer) on puhdistettava säännöllisesti, ainakin aina kun sylinteriampulli vaihdetaan. Jauheinhalaattorin (= Novolizer) puhdistusohjeet löytyvät mukana olevista käyttöohjeista.

*Huomaa:* Laitteen oikean käytön varmistamiseksi potilaan tulee saada tarkat ohjeet jauheinhalaattorin (= Novolizer) käyttöä varten. Lapset saavat käyttää laitetta ainoastaan aikuisten valvonnan alaisina.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle eli budesonidille tai apuaineena käytettävälle laktoosimonohydraatille (sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

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

Budesonidia ei ole tarkoitettu akuutin hengenahdistuksen eikä status asthmaticuksen hoitoon. Nämä tilat tulee hoitaa normaalikäytännön mukaisesti.

Akuutin astman pahenemisen tai astmaoireiden hoitoon voidaan tarvita budesonidiannoksen suurentamista. Potilaita tulee neuvoa käyttämään lyhytvaikutteista inhaloitavaa keuhkoputkia laajentavaa ainetta lievittämään akuutteja astmaoireita.

Aktiivista tai inaktiivista keuhkotuberkuloosia sairastavat potilaat tarvitsevat tarkkaa seuranta ja erityishoitoa. Keuhkotuberkuloosipotilaat saavat käyttää budesonidi-inhalaatiojauhetta vain, jos heitä hoidetaan samanaikaisesti tehokkailla tuberkuloosilääkkeillä. Myös sieni-infektiota, virusinfektiota tai jotain muuta hengitystietulehdusta sairastavat potilaat tarvitsevat huolellista seuranta sekä erityishoitoa ja voivat käyttää budesonidi-inhalaatiojauhetta vain, jos he saavat asianmukaista hoitoa tulehduksiinsa.

Potilaiden, jotka toistuvasti epäonnistuvat lääkkeen inhaloinnissa, on otettava yhteys lääkäriinsä.

Jos hoidetaan potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, voi budesonidin – samoin kuin muidenkin glukokortikoidien – eliminaatio hidastua ja systeeminen vaikutus lisääntyä. Mahdollisiin systeemivaikutuksiin tulee kiinnittää huomiota. Näiden potilaiden hypotalamus-hypofyyysi-lisämunuaiskuori-akselin toiminta on tarkistettava säännöllisin väliajoin.

Pitkäaikainen suuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidihoito, erityisesti jos käytetään suositeltua suurempia annoksia, voi lamata lisämunuaisia kliinisesti merkitsevässä määrin. Näillä potilailla voi esiintyä merkkejä ja oireita lisämunuaisten vajaatoiminnasta vaikeassa stressitilanteessa. Stressin tai leikkausten yhteydessä tulee harkita systeemisen kortikosteroidin lisäämistä hoitoon.

Inhaloitavien kortikosteroidien yhteydessä voi esiintyä systeemisiä vaikutuksia, erityisesti käytettäessä suuria annoksia pitkäaikaisesti. Vaikutukset ovat huomattavasti harvinaisempia inhalaatiohoidossa kuin suun kautta

otettavilla kortikosteroideilla. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat piirteet, lisämunuaiskuoren lama, lapsilla ja nuorilla kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi, glaukooma ja harvemmin erilaiset psykologiset vaikutukset tai muutokset käytöksessä, kuten psykomotorinen ylivilkkaus, univaikeudet, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Inhaloitavan kortikosteroidin annos on täten tärkeää titrata alhaisimmalle tasolle, jolla astmaoireet pysyvät tehokkaasti kurissa.

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.

Ketokonatsolin, HIV-proteasainestäjien ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos se ei ole mahdollista, lääkkeiden ottovälin tulee olla mahdollisimman pitkä (ks. myös kohta 4.5).

Inhaloitavien kortikosteroidien käytön yhteydessä saattaa ilmetä suun kandidainfektio. Infektio voi edellyttää sienilääkehoitoa, ja joissakin tapauksissa hoidon lopettaminen voi olla tarpeen (ks. myös kohta 4.2).

Muiden inhalaatiohoitojen tavoin valmisteen ottaminen voi aiheuttaa paradoksisen bronkospasmin, jolloin hengityksen vinkuminen voimistuu heti lääkkeenoton jälkeen. Tällöin inhaloitavan budesonidin käyttö on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava jokin muu sopiva hoito.

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvua suositellaan seurattavaksi säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, on hoito arvioitava uudelleen ja inhaloitavaa kortikosteroidiannosta on pyrittävä pienentämään. Kortikosteroidihoidon etuja ja kasvun hidastumisen mahdollista riskiä on punnittava huolellisesti. Lisäksi tulee harkita potilaan lähettämistä lasten keuhkosairauksiin erikoistuneelle lääkärille.

Varoituksia potilaille, joita ei ole aikaisemmin hoidettu kortikosteroideilla:

Kun budesonidi-inhalaatiojauhetta käytetään säännöllisesti ohjeiden mukaisesti, olisi potilaan havaittava hengityksen helpottuneen noin 1–2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, jos hän ei ole aiemmin saanut tai on vain satunnaisesti saanut kortikosteroidihoitoa. Kuitenkin runsas limaneritys ja tulehdusprosessit voivat ahtauttaa keuhkoputkia niin paljon, että budesonidin paikallisvaikutus jää vajaaksi. Kyseisissä tapauksissa budesonidihoitoon lisätään lyhyt systeeminen kortikosteroidikuuri. Inhalaatioannoksien ottoa jatketaan sen jälkeen, kun systeemisen kortikosteroidin annoksia asteittain pienennetään.

Varoituksia potilaille, jotka siirtyvät systeemisesti vaikuttavasta kortikosteroidista inhalaatiohoitoon: Systeemistä kortikosteroidihoitoa saavien potilaiden tulee siirtyä Novopulmon Novolizer -hoitoon siinä vaiheessa, kun heidän oireensa ovat hallinnassa. Lisämunuaiskuoren toiminta on tavallisesti heikentynyt näillä potilailla, eikä systeemistä kortikosteroidihoitoa saa lopettaa yhtäkkiä. Hoitoa vaihdettaessa on aluksi Novopulmon Novolizer inhalaatiojauhetta annettava lisähoitona noin 7–10 päivän ajan. Sen jälkeen, potilaan vasteesta riippuen, voidaan päivittäistä systeemistä kortikosteroidiannosta pienentää asteittain (esim. viikoittain vastaten 1 mg prednisolonia tai 2,5 mg prednisolonia tai vastaavasti kuukausittain). Suun kautta otettavan steroidin annos pienennetään alhaisimmalle mahdolliselle tasolle ja se korvataan mahdollisuuksien mukaan kokonaan inhaloitavalla budesonidilla.

Muutaman ensimmäisen kuukauden aikana voivat suun kautta otettavasta kortikosteroidista inhalaatiohoitoon vaihtavat potilaat joutua palaamaan suun kautta otettavaan kortikosteroidiin stressivaiheiden aikana ja poikkeustilanteiden yhteydessä (esim. vaikeat tulehdukset, vammat, leikkaukset). Tämä koskee myös potilaita, jotka ovat saaneet kauan suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa. Myös heillä lisämunuaiskuoren toiminta voi olla heikentynyt ja he voivat tarvita systeemistä kortikosteroidihoitoa stressivaiheiden aikana.

Lisämunuaisen toiminnan palautuminen voi viedä huomattavasti aikaa. Hyptalamus-hypofyysi-lisämunuaiskuori-akselin toiminta on tarkistettava säännöllisin väliajoin.

Potilaat voivat tuntea yleistä huonovointisuutta, kun systeemistä kortikosteroidihoitoa lopetetaan, vaikka keuhkotoiminta pysyykin normaalina tai jopa paranee. Potilaita on kannustettava jatkamaan inhaloitavan budesonidin käyttöä ja lopettamaan suun kautta otettavan steroidin käyttö, elleivät kliiniset oireet osoita, että lisämunuais toiminta on riittämätöntä.

Kun potilaat siirtyvät inhalaatiohoitoon, voivat aiemman systeemisen glukokortikoidihoidon kurissa pitämät oireet tulla esille. Tällaisia ovat esim. allerginen nuha, allerginen ihottuma ja lihas- ja nivelkivut. Näiden oireiden hoitamiseen on valittava sopiva lisälääke.

Inhaloitavan budesonidin käyttöä ei saa lopettaa yhtäkkiä.

Akuutista hengitystietulehduksesta johtuva kliinisten oireiden paheneminen:

Jos akuutti hengitystietulehdus aiheuttaa kliinisten oireiden pahenemista, tulee harkita hoitoa sopivalla antibiootilla. Budesonidi-inhalaatiojauheen annosta voidaan säätää tarpeen mukaan ja tietyissä tilanteissa voi systeeminen glukokortikoidihoito olla tarpeen.

Jos oireet eivät lievene tai riittävää astman hallintaa ei saavuteta 14 päivän sisällä hoidon aloittamisesta, tulee tarvittaessa säätää annosta ja varmistaa oikea inhalaatiotapa.

Varotoimenpiteet potilaiden vaihtaessa Novopulmon Novolizer 200 mikrog -valmisteesta Novopulmon Novolizer 400 mikrog -valmisteeseen:

Aikuiset potilaat, joiden virtausnopeus jää alle 60 l/min, sekä lapsipotilaat tarvitsevat huolellista seurantaa, kun he ovat aloittaneet hoidon vastaavalla annoksella, mutta vaihtavat Novopulmon Novolizer 200 mikrog -valmisteen Novopulmon Novolizer 400 mikrog -valmisteeseen.

Laktoosi saattaa sisältää maitoproteiineja. Novopulmon Novolizer 200 mikrog -valmisteessa käytettävä laktoosin määrä ei kuitenkaan normaalisti aiheuta ongelmia ihmisillä, joilla on laktoosi-intoleranssi.

Kuitenkin potilailla, joilla on vaikea entsyymien puutostila, on havaittu esiintyneen (vaikkakin hyvin harvoin) inhalaation jälkeistä laktoosia sisältävästä jauheesta johtuvaa laktoosi-intoleranssia.

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

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Siksi tämän entsyymien estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, HIV-proteasiinin estäjät ja kobisistaattia sisältävät valmisteet, voivat moninkertaistaa systeemisen budesonidialtistuksen, ks. kohta 4.4. Koska annossuositusta tukevaa tietoa ei ole, näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Jos se ei ole mahdollista, lääkkeiden ottovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja budesonidiannoksen pienentämistä voidaan myös harkita.

Tästä yhteisvaikutuksesta suurten inhaloitavien budesonidiannosten käytön yhteydessä on saatavana vain niukasti tietoa, ja sen perusteella pitoisuudet plasmassa voivat suurentua huomattavasti (keskimäärin nelinkertaisiksi), jos itrakonatsolia (200 mg kerran vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti inhaloitavan budesonidin (1 000 mikrogramman kerta-annos) kanssa.

Estrogeenihoitoa ja hormonaalista ehkäisyä käyttävillä naisilla on havaittu plasman kortikosteroidipitoisuuden suurentumista ja kortikosteroidivaikutusten voimistumista, mutta näitä vaikutuksia ei ole todettu budesonidin ja pieniannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Koska lisämunuaisen toiminta voi olla heikentynyt, aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoimiseksi tehty ACTH-koe saattaa antaa väärän tuloksen (pienen arvon).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

**Raskaus**

Useimpien prospektiivisista epidemiologisista tutkimuksista saatujen tulosten ja maailmanlaajuisten markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella ei ole kyetty osoittamaan, että raskauden aikainen inhaloitavan budesonidin käyttö lisää haittavaikutusten riskiä sikiölle tai vastasyntyneelle. Astman riittävä hoito raskauden aikana on tärkeää sekä sikiölle että äidille. Kuten muidenkin lääkkeiden raskauden aikaisen käytön yhteydessä, äidin saamaa hyötyä budesonidin käytöstä tulee arvioida sikiöön kohdistuviin riskeihin nähden.

**Imetys**

Budesonidia erittyy äidinmaitoon. Kuitenkaan terapeuttisilla annosmäärillä ei ole havaittu vaikutusta imeväisikäiseen lapseen. Novopulmon Novolizer inhalaatiojauhetta voi käyttää imetysaikana.

Kun astmaa sairastava imettävä nainen käyttää ylläpitohoitona inhaloitavaa budesonidia (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa), imetettävälle lapselle aiheutuva systeeminen budesonidialtistus on merkityksetön.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa imetettävän lapsen saaman vuorokausiannoksen arvioitiin olevan 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta kummallakin annoksella. Lapsilla keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli arviolta yksi kuudessadasosa äidin plasmasta mitatusta pitoisuudesta, kun oletettiin, että biologinen hyötyosuus on täydellinen lapsen saadessa annoksen suun kautta. Kaikki lasten plasmanäytteiden budesonidipitoisuudet olivat liian pieniä mitattaviksi.

Imetettävän lapsen budesonidialtistuksen odotetaan olevan vähäinen hoitoannoksia käytettäessä. Tämä perustuu inhaloitavaa budesonidia koskeviin tietoihin ja siihen, että budesonidin farmakokinetiikka on lineaarista, kun lääke otetaan terapeuttisin annosvälein nenän, suun tai peräsuolen kautta tai inhalaationa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Budesonidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinryhmittäin ja yleisyyden mukaisesti. Yleisyys on määritelty seuraavasti:

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

Taulukko: haittavaikutukset elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan luokiteltuina

<b>ELINJÄRJESTELMÄ</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>INFEKTIOT</b>	Yleinen	Suunielun kandidainfektio
<b>IMMUUNIJÄRJESTELMÄ</b>	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, mm. angioedeema anafylaktinen reaktio
<b>UMPIERITYS</b>	Harvinainen	Kortikosteroidien systeemivaikutusten oireet, mm. lisämunuaiskuoren lama ja kasvun hidastuminen*
<b>PSYYKKISET HÄIRIÖT</b>	Melko harvinainen Harvinainen  Tuntematon	Masennus Ahdistuneisuus Levottomuus Hermostuneisuus Poikkeava käytös (pääasiassa lapsilla) Unihäiriöt Psykomotorinen hyperaktiivisuus Aggressiivisuus
<b>HERMOSTO</b>	Melko harvinainen	Vapina
<b>SILMÄT</b>	Melko harvinainen Tuntematon	Kaihi Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4) Glaukooma
<b>HENGITYSELIMET, RINTAKEHÄ JA VÄLIKARSINA</b>	Yleinen  Harvinainen	Käheys Yskä Kurkun ärsytys Bronkospasmi

		Dysfonia Käheys**
<b>RUOANSULATUSELIMISTÖ</b>	Yleinen	Suun limakalvon ärsytys
<b>IHO JA IHONALAINEN KUDOS</b>	Harvinainen	Urtikaria Ihottuma Dermatiitti Kutina Eryteema Mustelmat
<b>LUUSTO, LIHAKSET JA SIDEKUDOS</b>	Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Lihasspasmit Luuntiheyden pieneneminen

\*ks. kohta Pediatriset potilaat jäljempänä

\*\* harvinainen lapsilla

Glukokortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten merkkejä tai oireita voi joskus esiintyä inhaloitavien glukokortikosteroidien käytön yhteydessä. Tämä mahdollisesti riippuu annoksesta, altistuksen pituudesta, samanaikaisesta ja aiemmasta kortikosteroidien käytöstä sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa 13119 potilasta käytti inhaloitavaa budesonidia ja 7278 plaseboa. Inhaloitavaa budesonidia käyttävässä ryhmässä ahdistuneisuuden yleisyys oli 0,52% ja plaseboryhmässä 0,63%, vastaavasti masennuksen yleisyys oli 0,67% ja 1,15%.

Plasebo-kontrolloiduissa tutkimuksissa kaihi raportoitiin melko harvinaisena haittavaikutuksena myös plaseboryhmässä.

Usein voi esiintyä lievää limakalvojen ärsytystä, johon liittyy kurkun ärsytystä, käheyttä ja yskää.

Herkkyyks saada infektioita voi lisääntyä. Stressin sietokyky voi heikentyä.

Keuhkokuumeen riski on suurentunut, jos potilaalla on äskettäin todettu keuhkohtaumatauti ja hän aloittaa inhaloitavan kortikosteroidin käytön. Kuitenkaan kahdeksan kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tietojen painotetussa arvioinnissa ei todettu suurentunutta keuhkokuumeen riskiä. Tutkimuksissa oli mukana 4 643 keuhkohtaumatautipotilasta, jotka saivat budesonidihoitoa, ja 3 643 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan muuta hoitoa kuin inhaloitavaa kortikosteroidia. Näistä kahdeksasta tutkimuksesta ensimmäisten seitsemän tulokset on julkaistu meta-analysina.

Laktoosi-monohydraatti sisältää pieniä määriä maitoproteiineja ja voi siksi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden pituuskasvu on seurattava kohdan 4.4 mukaisesti kasvun hidastumisriskin vuoksi.

#### 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

Akuutin Novopulmon Novolizer -yliannostuksen ei odoteta muodostuvan kliiniseksi ongelmaksi edes erittäin suurten annosten yhteydessä.



Pidemmällä aikavälillä voi tapahtua lisämunuaiskuoren surkastumista. Vaikutuksia, jotka ovat tyypillisiä glukokortikosteroideille, esim. lisääntynyt infektioalttius, voi ilmetä. Stressin sietokyky voi heikentyä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: R03BA02

Budesonidi on synteettinen glukokortikoidi. Suun kautta otetun inhalaation jälkeen sillä on anti-inflammatorinen vaikutus keuhkoputkien limakalvoilla.

Budesonidi kulkeutuu solumembraanin läpi ja sitoutuu sytoplasman reseptoriproteiineihin. Tämä kompleksi kulkeutuu tumaan ja indusoi siellä tiettyjen proteiinien, kuten makrokorttiin (lipokortini), biosynteesiä. Hormonin kaltainen vaikutus tulee esiin tietyn latenssivaiheen jälkeen (30–60 min.) ja seurauksena on fosfolipaasi A2-inhibitio. On myös mahdollista, että terapeuttisesti tehokkaat budesonidiannokset (kuten muutkin anti-inflammatoriset glukokortikosteroidit) estävät sytokiniinin indusoimaa COX-2:n esiintymistä.

Kliinisesti tämä anti-inflammatorinen vaikutus saa aikaan oireiden, kuten hengenahdistuksen, paranemista. Keuhkoputkien yliherkistyminen ulkopuolisille tekijöille vähenee.

Kliininen turvallisuus

#### *Pediatriset potilaat*

Rakovalotutkimus tehtiin 157 lapselle (iältään 5-16 vuotta), joita oli hoidettu 3-6 vuoden ajan 504 mikrog:n keskimääräisellä päivittäisellä annoksella. Tuloksia verrattiin 111 samanikäiseen astmaa sairastavaan lapseen. Inhaloitavaan budesonidiin ei liittynyt suurentunutta posteriorisen subkapsulaarisen kaihin esiintyvyyttä.

#### *Vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen*

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa tutkimuksissa inhaloitavalla budesonidilla on todettu annosriippuvainen vaikutus plasman ja virtsan kortisolipitoisuuksiin. ACTH-kokeissa on todettu, että suositusannoksia käytettäessä inhaloitava budesonidi vaikuttaa merkittävästi vähemmän lisämunuaisen toimintaan kuin 10 mg prednisoniannokset.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### *Imeytyminen*

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutin kuluttua inhalaatiosta.

Systeeminen hyötyosuus inhalaation jälkeen on  $\leq 37\%$  ja pitoisuus plasmassa 1 600 mikrog:n kerta-annosinhalaation jälkeen 0,63 nmol/l.

Sisään hengitetyn ilman virtausnopeuden, joka laukaisee jauheinhalaattorin (= Novolizer) ja saa aikaan onnistuneen inhalaation, on oltava vähintään 35–50 l/min. Vaihdettaessa budesonidi Novolizer 200 mikrog -valmiste budesonidi Novolizer 400 mikrog -valmisteeseen on annostus lineaarinen virtausnopeuden ollessa yli 60 l/min.

Kliinisesti merkittävässä annosalueella *in vitro* mitattu pienhiukkasten (< 5 mikrom hiukkasten) osuus annoksesta on noin 30–50 %. Terveillä vapaaehtoisilla noin 20–30 % mitatusta budesonidiannoksesta pääsee keuhkoihin.

Loput jäävät suuhun, nenään ja kurkkuun ja suuri osa tulee niellyksi.

#### *Jakautuminen*

Budesonidin jakaantumistilavuus on noin 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90 %.

#### *Biotransformaatio*

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90%) ensikierron metabolian maksassa. Metaboliittien glukokortikosteroidinen aktiivisuus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin, glukokortikosteroidinen aktiivisuus on alle 1 %:a budesonidin vastaavasta aktiivisuudesta. Budesonidin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A:n kautta (CYP450 järjestelmän alaryhmä).

### *Eliminaatio*

Budesonidin metaboliitit erittyvät muuttumattomina tai konjugoituneina 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 merkittävillä annoksilla budesonidin farmakokinetiikka on lineaarinen suhteessa annokseen.

### *Pediatrisen potilaat*

Astmaa sairastavilla lapsilla (4-6 -vuotiaat) budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min. Puhdistuma painokiloa kohti on lapsilla noin 50 % suurempi kuin aikuisilla. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavilla lapsilla on noin 2,3 tuntia. Tämä on suunnilleen sama kuin terveillä aikuisilla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kroonisista toksisuus-, mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista saadut prekliiniset tiedot eivät tuoneet esille mitään ihmisiin kohdistuvia riskejä, kun lääkettä käytetään terapeuttisella annosalueella.

Glukokortikoideilla, budesonidi mukaan lukien, on todettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia eläinkokeissa (esim. suolakihalkio ja luuston epämuodostumat). On epätodennäköistä, että vastaavia vaikutuksia esiintyisi ihmisillä terapeuttisia annoksia käytettäessä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Lääkevalmiste (koteloon pakattu sylinteriampulli, joka sisältää budesonidia)

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Avatun pakkauksen kesto aika: 6 kuukautta.

Laite (jauheinhalaattori = Novolizer)

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta

Inhalaattorin käyttöaika: 1 vuosi

*Huomaa:* Testeissä jauheinhalaattori (= Novolizer) on osoittautunut toimivaksi 2 000 annoksen jälkeen. Laitteeseen voidaan siis vaihtaa 10 sylinteriampullia, joissa on 200 kerta-annosta tai 20 sylinteriampullia, joissa on 100 kerta-annosta (vuoden aikana) ennen kuin sitä tarvitsee vaihtaa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Käytön jälkeen säilytysolosuhteet: kosteudelta suojaamiseksi pidä Novolizer-laite tiukasti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

1 akryylinitriilibutadieenistyreeni/polypropeeni-sylinteriampulli, joka sisältää 100 tai 200 annosta vastaten 1,09 g tai 2,18 g jauhetta pakattuna polypropeeni-sylinteriampulliin, joka on suljettu alumiinifoliolla

1 Novolizer jauheinhalaattori (suukappale polykarbonaatista ja jauheinhalaattori akryylinitriilibutadieenistyrolipolymeeristä, polyoksimeteenistä).

Pakkauskoost:

*Alkuperäiset myyntipakkaukset:*

1 sylinteriampulli, joka sisältää 100 tai 200 mitattua annosta, ja 1 Novolizer jauheinhalaattori.

2 sylinteriampullia, jotka sisältävät 200 mitattua annosta, ja 1 Novolizer jauheinhalaattori.

*Täyttöpakkaukset:*

1 sylinteriampulli, joka sisältää 100 mitattua annosta (vain Iso-Britannia ja Irlanti).

1 sylinteriampulli, joka sisältää 200 mitattua annosta.

2 sylinteriampullia, jotka sisältävät 200 mitattua annosta.

*Sairaalapakkaus:*

(1 sylinteriampulli, joka sisältää 100 mitattua annosta, ja 1 Novolizer jauheinhalaattori) x 10 kappaletta

*Näytepakkaukset:*

1 sylinteriampulli, joka sisältää 100 mitattua annosta, ja 1 Novolizer jauheinhalaattori.

1 sylinteriampulli, joka sisältää 200 mitattua annosta, ja 1 Novolizer jauheinhalaattori.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda Oy

Vaisalantie 4

02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17906

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.9.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.2.2018