VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rhinocort® Turbuhaler® 100 mikrog/annos nenäjauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos sisältää 100 mikrogrammaa budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäjauhe.

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Allerginen nuha: kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen nuha. Vasomotorinen nuha. Nenäpolyyppien hoito. Nenäpolyyppien uudelleen kasvun ehkäisy polypektomian jälkihoitona.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen. Ylläpitoannos vähennetään pienimpään tarvittavaan määrään, jolla oireet pysyvät kurissa.

Käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

Riniitti
Aikuiset ja iäkkäät. Suositeltava aloitusannos on 400 mikrogrammaa (kaksi 100 mikrogramman annosta kumpaankin sieraimeen) aamulla.

Ei ole tietoja jotka viittaisivat Rhinocort Turbuhalerin tehon lisääntyvän, jos päivittäinen annos on suurennetaan yli 400 mikrogrammaan.

Kun toivottu kliininen teho on saavutettu, tavallisesti 1-2 viikon kuluessa, vähennetään ylläpitoannosta pienimpään tarvittavaan määrään, jolla oireet pysyvät kurissa.

Potilaalle on kerrottava, että budesonidin täysi hyöty saadaan vasta muutaman hoitopäivän jälkeen. Kausiluonteisen riniitin hoito tulisi aloittaa, mikäli mahdollista, ennen allergeeneille altistumista. Joskus voi olla tarpeen esim. jonkin antihistamiinin samanaikainen käyttö mahdollisten allergisten silmäoireiden hoitamiseksi.

Mikäli nenäontelot ovat vaikeasti tukkeutuneet, nasaalista vasokonstriktoria voidaan käyttää ensimmäisen 2-3 hoitopäivän aikana.

Nenäpolyypit; polyyppien hoito tai uudelleen kasvun ehkäisy
Suositeltava annos on 200 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat
Riittämättömien tietojen takia Rhinocort Turbuhalerin käyttöä lapsille ei voida suositella.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys budesonidille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suurten annosten tai pitkäaikainen glukokortikosteroidien käyttö saattaa johtaa vähitellen hyperkortisolismin oireisiin, HPA (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuainen) -akselin toiminnan vähenemiseen sekä hidastaa lasten pituuskasvua.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon ja pienentää eliminaationopeutta ja lisää systeemistä altistusta. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset on hyvä tiedostaa. Laskimoon annetun budesonidin farmakokinetiikka on kuitenkin maksakirroosipotilailla samanlainen kuin terveillä henkilöillä. Heikentynyt maksan toiminta lisää oraalisen budesonidiannoksen systeemistä hyötyosuutta. Tällä ei kuitenkaan ole suurta merkitystä Rhinocort Turbuhalerin tapauksessa, koska nenään annetussa hoidossa suun kautta imeytyvä lääkemäärä on pieni.

Erityistä huolellisuutta vaaditaan hoidettaessa Rhinocortilla aktiivista tai latenttia keuhkotuberkuloosia sairastavien riniittiä ja polyyppeja sekä potilaita, joilla on hengitysteiden sieni- tai virusinfektio.

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemiset vaikutukset ovat paljon vähemmän todennäköisiä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteiden välillä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

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.

<u>Pediatriset potilaat</u>
Nenään annettavien glukokortikosteroidien pitkäaikaisvaikutuksia lapsiin ei täysin tunneta. Lääkärin on seurattava säännöllisesti glukokortikosteroidia antotavasta riippumatta pitkään käyttävän lapsen pituuskasvua sekä arvioitava huolellisesti glukokortikosteroidihoidon etuja mahdolliseen kasvun hidastumiseen nähden

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Budesonidi metaboloiuu pääasiassa CYP3A4:n-välityksellä. Tämän entsymymin estäjät (inhibiittorit), kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, voivat lisätä systeemistä altistumista budesonidille. moninkertaisesti. Yhdistelmää tulee välttää, koska annossuosituksia tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja myös budesonidin annoksen pienentämistä voidaan harkita. Rhinocort Turbuhalerin lyhyeen kestävän käytön (enintään 2 viikkoa) aikana yhteisvaikutuksella ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä, mutta pitkään kestävän käytön aikana systeemiset glukokortikoidivaikutukset ovat mahdollisia.

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

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

Suositeltuina annoksina simetidiinillä on vähäinen, mutta kliinisesti merkityksetön vaikutus suun kautta otetun budesonidin farmakologiaan.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Tiineinä oleville eläimille suoritetuissa kokeissa budesonidin, kuten muidenkin glukokortikosteroidien, on todettu aiheuttavan epämuodostumia sikiöille. Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tulokset ja valmisteesta sen myyntiintulon jälkeen maailmanlaajuisesti kerätyt tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että alkuraskauden aikana inhaloitu tai nenään annettu budesonidi ei aiheuta epämuodostumien riskiä lapselle.

Imetys
Budesonidi erittyy äidinmaitoon. Käytettäessä budesonidia terapeuttisilla annoksilla on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta imetettävään lapseen. Budesonidia voi käyttää imetyksen aikana.

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

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

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Budesonidi ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten tulosten, kirjallisuusraporttien ja myyntiintulon jälkeen saadun tiedon mukaan seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:
hyvin yleinen ≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus

Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen Harvinainen	Välittömiä ja viivästyneitä yliherkkyysreaktioita mukaan lukien urtikaria, ihottuma, dermatiitti, angioödeema, kutina. Anafylaktinen reaktio.
Umpieritys	Harvinainen	Systeemisten kortikoidivaikutusten oireet ja merkit, mukaan lukien lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen, kasvun hidastuminen
Silmät	Harvinainen Tuntematon	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4) Kaihi, glaukooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen Harvinainen	Lievää veren erittymistä ja nenäverenvuotoa, ärsytystä nenässä Nenän limakalvon haavaumat, nenän väliseinän perforaatio, ääntöhäiriö (dysfonia).
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Kontuusio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskouristus

Nenään annettavien glukokortikosteroidien käytön yhteydessä saattaa harvinaisissa tapauksissa ilmetä glukokortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten merkkejä tai oireita, jotka ovat luultavasti riippuvaisia annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aiemmasta kortikosteroidialtistuksesta sekä yksilöllisestä herkkyydestä. Ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat
Pituuskasvun hidastumista on raportoitu esiintyneen lapsilla, jotka saavat nenään annettavia steroideja. Kasvun hidastumisen riskin 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Akuutti yliannostus suurillakaan budesonidin annoksilla ei ole kliinisesti merkitsevä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän limakalvon hoitoon käytettävät lääkkeet,
ATC-koodi: R01A D05.

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on voimakas paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus.

Glukokortikosteroidien toimintamekanismia riniitin hoidossa ei täysin tunneta. Anti-inflammatorisilla vaikutuksilla, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto, on tärkeä merkitys. Budesonidin voimakkuus, mitattuna affiniteettina glukokortikoidireseptoriin, on 15 kertaa suurempi kuin prednisolonin teho.

Kliininen tutkimus kausiluonteisessa riniitissä, jossa verrattiin intranasaalista (Rhinocort-nenäsumute) ja oraalista budesonidia plaseboon osoitti, että budesonidin terapeuttinen teho perustuu sen paikalliseen vaikutukseen.

Profylaktisella budesonidilla on todettu olevan suojaava vaikutus altistumisen laukaisemaa eosinofiliaa ja yliherkkyyttä vastaan.

Suositelluilla annoksilla Rhinocort Turbuhaler ei aiheuta kliinisesti merkitseviä muutoksia plasman kortisolitasoihin eikä ACTH stimulaatiovasteeseen. Kuitenkin annoksesta riippuvaa plasman ja virtsan kortisolin pitoisuuden laskua on todettu terveiltä vapaaehtoisilta lyhytaikaisen Rhinocort Turbuhaler -hoidon aikana.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Rhinocort Turbuhalerin annoksen sisältämästä budesonidimäärästä noin 22 % imeytyy systeemisesti.

Jakautuminen
Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85-90 %. Maksimaalinen pitoisuus plasmassa 800 mikrogramman budesonidiannoksen jälkeen, annosteltuna Rhinocort Turbuhalerilla, on 1,1 nmol/l ja se saavutetaan 0,4 tunnissa.

Biotransformaatio
Ensikierron metabolia maksassa hajottaa noin 90 % niellystä budesonidista. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidi ja 16-alfa-hydroksiprednisoloni, glukokortikosteroidinen teho on alle 1 % budesonidin tehosta. Budesonidin metaboliaa katalysoivat pääasiassa sytokromi P450 – entsyymiperheen CYP3A-alaryhmän entsyymit. Budesonidi ei metaboloidu paikallisesti nenässä.

Eliminaatio
Metaboliitit erittyvät joko sellaisinaan tai konjugaatteina munuaisten kautta. Virtsasta ei ole tavattu puhdasta budesonidia. Budesonidilla on suuri systeeminen puhdistuma (noin 1,2 l/min) ja puoliintumisaika plasmassa i.v. annon jälkeen on keskimäärin 2-3 tuntia.

Lineaarisuus
Budesonidin pitoisuudet plasmassa ovat lineaarisessa suhteessa annokseen.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutit, subakuutit ja pitkäaikaiset toksisuustutkimukset osoittavat budesonidilla olevan samankaltaisia systeemivaikutuksia, kuten painonlasku sekä imukudosten ja lisämunuaiskuoren surkastumista, kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Kuudessa erilaisessa koesarjassa budesonidilla ei todettu olevan mutageenisiä tai klastogeenisia vaikutuksia.

Aivoglioomien lisääntymistä, jota tavattiin urosrotilla suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa, ei

enää todettu uusintatutkimuksessa. Glioomien esiintyminen oli sama kaikissa aktiivilääkettä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) 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 aivoglioomia tai primaarisia maksasolukasvaimia ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Ei ole.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Sulje huolellisesti käytön jälkeen.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Rhinocort Turbuhaler on muoviosista (pääasiassa polyetyleenistä ja polypropyleenistä) tehty moniannosinhalaattori, josta lääkeannos vapautuu nenän kautta sisäänhengitettäessä.

Yksi Turbuhaler sisältää 200 annosta.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Annoslaskuri
Annoslaskuri kertoo kuinka monta annosta Turbuhalerissa on jäljellä. Kun punainen merkki näkyy ensimmäisen kerran annoslaskijassa, on jäljellä noin 20 annosta. Kun punainen merkki ulottuu annoslaskijan alareunaan, tulee uusi Turbuhaler ottaa käyttöön.
Ääni, joka kuuluu Turbuhaleria ravistettaessa tulee kuivausaineesta ei lääkeaineesta. Siksi kyseinen ääni ei osoita lääkeaineen määrää Turbuhalerissa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Itsehallintokuja 4
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10768

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.8.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.05.2017