

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonide Teva 0,5 mg/ml sumutinsuspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Budesonide Teva 0,5 mg/ml sumutinsuspensio:*

Yksi ampulli sisältää 1 mg budesonidia 2 millilitrassa suspensiota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio

Kerta-annosampulleihin pakattu valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu aikuisten, nuorten, lasten ja vähintään kuuden kuukauden ikäisten vauvojen hoitoon.

#### Astma

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu kroonisen keuhkoastman hoitoon potilaille, joiden hoidossa paineistettu inhalaatiosumute tai inhalaatiojauhe ei tuota riittävää hoitovastetta, tai nämä em. hoitomuodot eivät sovi.

#### Valekuristustauti

Hyvin vakava valekuristustauti (*laryngitis subglottica*), jossa sairaalahoito on aiheellista.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Inhalaatioon.

#### Annostus

#### Astma

Annos otetaan kahdesti päivässä. Kerran päivässä antoa voidaan harkita, jos kyseessä on lievä tai keskivaikea, stabili astma.

**Aloituseranos:**

Aloituseranosta on säädettävä taudin vaikeusasteen mukaan. Tämän jälkeen annosta on sovitettava yksilöllisesti. Seuraavassa annetaan suosituserannokset, mutta hoidossa on aina pyrittävä pienimpään mahdolliseen, tehokkaaseen hoituserannokseen.

Vähintään kuusi kuukautta täyttäneet lapset:

0,25-1 mg/vrk. Oraalisia steroideja ylläpitohoitona saaville lapsipotilaille voidaan harkita suurempaa, enintään 2 mg:n aloituseranosta vuorokaudessa.

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) sekä yli 12-vuotiaat lapset ja nuoret:

0,5-2,0 mg/vrk. Hyvin vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää tätäkin suurempaa annosta.

**Ylläpitoannos:**

Ylläpitoannosta on säädettävä vastaamaan jokaisen potilaan yksilöllistä tarvetta. Annoksen valinnassa on huomioitava sairauden vaikeusaste ja hoidolla aikaansaatu kliininen vaste. Kun haluttu kliininen teho on saavutettu, on ylläpitoannosta vähennettävä pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

Vähintään kuusi kuukautta täyttäneet lapset:

0,25-1,0 mg/vrk.

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) sekä yli 12-vuotiaat lapset ja nuoret:

0,5-2,0 mg/vrk. Hyvin vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää tätäkin suurempaa annosta.

Valekuristustauti

Valekuristustautia sairastavien vauvojen ja lasten hoidossa tavallisesti käytetty sumutinsuspensioannos on 2 mg budesonidia. Kyseinen annos annetaan joko kerta-annoksena tai kahtena 1 mg:n annoksena 30 minuutin välein. Annoksen voi uusia 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kunnes kliininen tila kohenee.

Pediatriset potilaat

Budesonide Teva -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle kuuden kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

AntotapaAstma**Annostelu kerran vuorokaudessa:**

Lääkkeen ottamista kerran päivässä olisi harkittava hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa, stabiilia astmaa lapsella tai aikuisella, jonka ylläpitoannos on 0,25-1 mg budesonidia päivässä. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa sekä potilaille, jotka eivät saa kortikosteroidihoitoa, että potilaille, joiden astma on hyvin hallinnassa ja jotka jo käyttävät inhaloitavia steroideja. Vuorokausiannoksen voi ottaa yhtä hyvin aamulla kuin illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee vuorokausiannosta suurentaa antamalla budesonidiannos kaksi kertaa päivässä.

**Vaikutuksen alkaminen:**

Kun budesonidihoito aloitetaan, voivat astmaoireet lievittyä jo kolmen vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Täysi teho saavutetaan kuitenkin vasta 2-4 viikossa.

### **Suun kautta otettavaa glukokortikoidiyläpitohoitoa saavat potilaat:**

Budesonidia sisältävä sumutinsuspensio voi korvata oraalisen glukokortikosteroidihoidon tai mahdollistaa glukokortikosteroidiannoksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä edelleen yhtä hyvänä tai jopa parempana kuin aiemmin. Siirtyminen suun kautta otettavasta steroidihoidosta inhaloitavaan budesonidiin on aloitettava tilanteessa, jolloin potilaan sairaus on suhteellisen stabiilissa vaiheessa.

Hoito aloitetaan isolla inhaloitavalla budesonidiannoksella. Tätä annosta voidaan käyttää samanaikaisesti jo aiemmin käytetyn oraalisen glukokortikoidilääkityksen kanssa noin 10 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen suun kautta otettavan lääkeyksityksen annostusta lähdetään vähentämään (esim. 2,5 mg prednisolonia tai vastaava annos muuta glukokortikoidia per kuukausi) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Useilla potilailla on mahdollista kokonaan korvata oraalinen glukokortikosteroidi inhaloitavalla budesonidilla.

Systeemisen kortikosteroidilääkityksen vähentämisen aikana joillakin potilailla saattaa esiintyä steroidilääkityksen lopettamisesta aiheutuvia oireita, kuten nivel- ja/tai lihaskipuja, väsymystä ja masennusta, tai jopa keuhkotoimintojen heikkenemistä. Näitä potilaita on ohjeistettava jatkamaan budesonidi-inhalaattorinsa käyttöä, mutta heidät on myös tutkittava mahdollisten lisämunaisten vajaatoimintaan viittaavien objektiivisten merkkien varalta. Jos tällaisia merkkejä esiintyy, on systeemisen kortikosteroidin annosta väliaikaisesti suurennettava, jonka jälkeen kyseistä annosta lähdetään uudelleen asteittain pienentämään, mutta edellistä hitaampaan tahtiin. Stressin tai vaikeiden astmakohtausten ilmetessä voi siirtymävaiheessa olla tarpeen lisätä systeemistä kortikosteroidihoitoa. Lisätietoja kortikosteroidihoidon lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

#### Annostelutaulukko

Hoidossa olisi noudatettava seuraavaa suositusta:

<i>Annos milligrammoina (mg)</i>	<i>Tilavuus Budesonide Teva 0,5 mg/ml sumutinsuspensiota</i>
1	2 ml
2	4 ml

#### *Annoksen jakaminen ja sekoitettavuus:*

Budesonide Teva sumutinsuspension voi sekoittaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen sekä terbutaliini-, salbutamoli-, natriumkromoglikaatti- tai ipratropium-sumutinnesteisiin.

#### Nebulisaattori:

Budesonide Teva sumutinsuspensio on otettava sopivan lääkesumuttimen avulla, joko suukappaleen tai sopivan kasvomaskin kautta. Lääkesumutin on liitettävä riittävän virtauksen (6-8 l/min) tuottavaan ilmakompressoriin ja sumuttimen täyttötilavuuden on oltava 2-4 ml.

Eri lääkesumutinten teho (hengitysteihin jaettu annos) voi vaihdella. Vaihtelua voi esiintyä myös saman valmistajan eri sumutinten ja jopa saman mallin eri yksilöiden välillä.

**Huom!** Ultraäänisumuttimet eivät sovi Budesonide Teva sumutinsuspension antoon, joten niiden käyttöä ei suositella.

## Käyttöohjeet:

Suun ja nielun hiivasieni-infektioiden estämiseksi potilasta on ohjeistettava huuhtelemaan suunsa vedellä lääkeannoksen inhaloinnin jälkeen.

- Valmistele lääkesumutin käyttöön valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- Avaa foliopussi ja ota ampullirivistö pussista. Irrota yksi ampulli ampullilevystä kääntämällä ja vetämällä (kuva 1).



- Ravistele ampullia kevyesti noin 10 sekunnin ajan tai kunnes mitään sakkaa ei ole havaittavissa.
- Pidä ampulli pystyasennossa ja kierrä sen kärki irti (kuva 2).



- Käännä ampulli ylösalaisin ja purista sen sisältämä suspensio lääkesumuttimen kammioon



(kuva 3).

- Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön, joten ampulliin mahdollisesti käyttämättä jäänyt lääkevalmiste on hävitettävä ja lääkesumuttimen kammio on aina pestävä ja kuivattava annostelun jälkeen. Pese lääkesumuttimen kammio ja suukappale tai kasvomaski lämpimällä vedellä tai laimealla pesuaineella. Huuhtelee hyvin ja kuivaa kammio paineilmalla (kompressorin avulla).
- Potilasta on neuvottava huuhtelemaan suunsa vedellä lääkeannoksen inhaloinnin jälkeen suun ja nielun hiivasieni-infektion estämiseksi.
- Kasvomaskin käytön yhteydessä potilasta on myös ärsytyksen estämiseksi ohjeistettava huuhtelemaan kasvonsa vedellä.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys budesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonide Teva sumutinsuspensio ei sovellu akuuttien hengenahdistuskohtausten tai jatkuvien astmakohtausten hoitoon. Tällaisten tapausten hoitoon tarvitaan lyhytvaikutteisia beeta-sympatomimeettejä ja muita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä.

Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, kun hänet siirretään oraaliseen kortikosteroidihoidosta inhalaatiohoitoon. Potilaan astman on oltava riittävän asianmukaisesti hallinnassa, kun

suuriannoksen inhaloitavan kortikosteroidin käyttö aloitetaan oraalisen kortikosteroidihoidon lisänä. Noin 10 päivän kuluttua inhaloitavan kortikosteroidin käytön aloittamisesta lähdetään asteittain pienentämään oraalisen kortikosteroidin vuorokausiannosta (esim. pienentämällä prednisolonin tai vastaavan kortikosteroidin annosta 2,5 mg/kk), kunnes pienin mahdollinen annos on saavutettu. Oraalinen kortikosteroidihoito saattaa olla kokonaan korvattavissa inhalaatiohoidolla. Siirtymävaiheessa olevat potilaat, joiden lisämunuaisten toiminta on heikentynyt, saattavat tarvita täydentävää systeemistä kortikosteroidihoitoa stressitilanteissa, kuten leikkausten, infektioiden tai pahentuneiden astmakohtausten yhteydessä.

Potilailla, jotka ovat tarvinneet suuria inhaloitavia kortikosteroidiannoksia kohtauslääkkeenään tai jotka ovat tarvinneet suurinta sallittua annosta inhaloitavia kortikosteroideja pitkään, voi myös olla lisämunuaisten vajaatoiminnan riski. Näille potilaille on harkittava systeemisen kortikosteroidihoidon määräämistä stressitilanteissa ja suunniteltujen leikkausten yhteydessä.

Siirtyminen oraalisesta hoidosta inhaloitavaan budesonidiin saattaa aiheuttaa oireita, jotka aiempi systeeminen glukokortikosteroidihoito on peittänyt (esim. allerginen nuha, ekseema tai lihas- ja nivelkipu). Näille potilaille annetaan lisänä kyseisiin oireisiin sopivaa hoitoa.

Potilaat, jotka aiemmin ovat olleet riippuvia oraalisesta kortikosteroidihoidosta, saattavat pitkäaikaisen systeemisen kortikosteroidihoidon vuoksi kokea lisämunuaisten toiminnan heikentymisestä johtuvia vaikutuksia. Palautuminen voi vaatia huomattavan ajan oraalisen kortikosteroidihoidon päättymisen jälkeen, joten budesonidihoitoon siirtyneiden, oraalisesta kortikosteroidihoidosta riippuvaisten potilaiden riski lisämunuaiskuoren vajaatoiminnalle säilyy vielä suhteellisen pitkään siirtymisen jälkeen. Näissä tapauksissa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) toimintaa on tarkistettava säännöllisin välein.

Jotkut potilaat saattavat kokea olonsa epämääräisen huonoksi siinä vaiheessa, kun systeeminen kortikosteroidihoito lopetetaan. Näin siitä huolimatta, että hengitystoiminta säilyy ennallaan tai jopa paranee. Näitä potilaita on kehotettava jatkamaan budesonidi-inhalaatioiden ottoa ja oraalisen kortikosteroidihoidonsa vähentämistä, ellei heillä havaita kliinisiä merkkejä, jotka vaativat muuta (esim. mahdolliseen lisämunuaisten vajaatoimintaan viittaavia merkkejä).

Maksan toimintahäiriöt voivat häiritä kortikosteroidien poistumista elimistöstä. Tällöin eliminaationopeus vähenee ja systeeminen altistus suurenee. Haittavaikutuksia on odotettavissa.

Muiden inhalaatiohoitojen tavoin budesonidiannoksen jälkeen voi ilmetä paradoksaalisia bronkospasmeja ja niihin liittyvää hengityksen vinkunaa. Jos tällaista esiintyy, on hoito inhaloitavalla budesonidilla heti keskeytettävä. Potilaan tilannetta on arvioitava ja vaihtoehtoinen hoito on tarvittaessa aloitettava.

Jos potilas hyvin valvotusta hoidosta 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 on jatkettava systeemisen kortikosteroidihoidon rinnalla.

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Kun käytetään inhaloitavia lääkkeitä, systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin useat erilaiset psyykkiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käytös (etenkin lapsilla). Siksi on tärkeää, että

inhaloidun kortikosteroidin annoksessa pyritään pienimpään tehokkaaseen annokseen, jolla astmaoireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

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

Kliinisten oireiden paheneminen saattaa johtua akuutista bakteerien aiheuttamasta hengitystieinfektiosta, jolloin tilanteeseen sopiva antibioottihoito voi olla tarpeen. Tällaiset potilaat saattavat tarvita tavallista suuremman Budesonide Teva -annoksen, ja lyhyt suun kautta otettava kortikosteroidihoito voi myös olla tarpeen. Nopeavaikutteista, inhaloitavaa keuhkoputkia laajentavaa lääkettä on käytettävä mahdollisten akuuttien astmaoireiden ensihoitoon.

Erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivisessa tai lepovaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi tai hengitysteissä oleva sieni- tai virusinfektio. Hoidettaessa astmapotilaita, joilla astman lisäksi on jokin hengitystieinfektio, on huomioitava, että samanaikaisesti on hoidettava sekä astma että hengitystieinfektio asianmukaisella tavalla.

Jos potilaalla esiintyy erittäin voimakasta limaneritystä hengitysteissä, voi lyhytaikainen suun kautta otettava kortikosteroidihoito olla tarpeen.

Sisäänhengitettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä voi ilmetä suun hiivasieni-infektioita. Tällaisissa tapauksissa hoito tilanteeseen sopivalla sienilääkkeellä, ja joillakin potilailla kortikosteroidihoidon keskeytys, voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Kasvojen ihoärsytysriskin ennaltaehkäisemiseksi kortikosteroidisumutteiden sisäänhengittämisessä suositellaan mieluummin käyttämään suukappaletta kuin kasvomaskia. Jos sisäänhengittämisessä käytetään kasvomaskia, on kasvot huuhdeltava vedellä inhalaation jälkeen.

Lääkesumuttimen kammio ja suukappale (tai kasvomaski) on jokaisen annostelukerran jälkeen puhdistettava kuumalla vedellä ja miedolla pesuaineella. Kaikki osat on pesun jälkeen huuhdeltava huolellisesti vedellä ja kuivattava paineilmalla, eli kytkemällä lääkesumuttimen kammio kompressoriin.

Samanaikaista hoitoa ketokonatsolin, HIV-proteaasin estäjien tai muiden potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa olisi vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, näiden lääkkeiden ja budesonidin antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä (ks. kohta 4.5).

Tuoreet epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet keuhkokuumetta esiintyvän tavallista enemmän sisäänhengitettävää kortikosteroidihoitoa saavilla, keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla henkilöillä (korjattu riskisuhde, odds ratio: 1,7). Varovaisuuteen on syytä määrättäessä budesonidia potilaille, joiden hengitystiesairauteen saattaa liittyä keuhkohtaumatautiin viittaavia merkkejä.

#### Pediatriiset potilaat

Tiedot budesonidin mahdollisesta kasvua hidastavasta vaikutuksesta 6 kk - 4 vuoden ikäisillä lapsilla ovat puutteelliset.

#### Vaikutukset kasvuun

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen ja inhaloitavaa kortikosteroidiannosta on pyrittävä pienentämään. Kortikosteroidihoidon edut ja sen mahdolliset haitalliset vaikutukset pituuskasvuun on punnittava huolellisesti toisiaan vasten. Näissä tilanteissa

voidaan myös harkita potilaan ohjaamista lasten keuhkosairauksiin perehtyneen erikoislääkärin hoitoon.

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

Budesonidin metaboliaa katalysoi pääasiassa CYP3A4-entsyymi. Tämän entsyymien estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät (ritonaviiri ja sakinaviiri), voivat siten lisätä systeemistä altistusta budesonidille moninkertaisesti (ks. kohta 4.4). Koska tietoja sopivien annossuositusten antamiseksi ei ole, on edellä mainitun kaltaisten yhdistelmien käyttöä vältettävä. Ellei tällaisilta yhdistelmiltä voida välttyä, on eri lääkkeiden oton 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 interaktioista suurina annoksina käytetyn inhaloidun budesonidin kanssa 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.

Muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten erytromysiini ja klaritromysiini suurentavat todennäköisesti myös budesonidin pitoisuuksia plasmassa merkitsevästi.

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.

Simetidiinin samanaikainen anto voi aiheuttaa vähäistä ja yleensä kliinisesti merkityksetöntä budesonidipitoisuuden nousua plasmassa.

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

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

##### Raskaus

Suurin osa prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tuloksista tai maailmanlaajuiset myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot eivät ole pystyneet osoittamaan, että inhaloidun budesonidin käytöstä raskauden aikana aiheutuisi suurentunut haittavaikutusten riski sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle. Asianmukainen astman hoito raskauden aikana on tärkeää sekä sikiölle että äidille. Kuten muidenkin raskauden aikana käytettävien lääkevalmisteiden kohdalla, budesonidin käytön hyötyä äidille tulee verrata sikiöön kohdistuviin riskeihin.

##### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Terapeuttisia budesonidiannoksia käytettäessä vaikutuksia imeväiseen ei kuitenkaan ole odotettavissa. Budesonidia voi käyttää imetyksen yhteydessä.

Imettävien äitien inhaloitavalla budesonidilla (200 tai 400 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) toteutettu ylläpitohoito aikaansaa vain hyvin vähäpätöiset systeemiset budesonidialtistukset imetettävänä oleville lapsille.

Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa imeväisten saamat annokset olivat molempia edellä mainittuja annoksia käytettäessä arviolta 0,3 % äitien vuorokausiannoksista. Imeväisikäisten keskimääräiset lääkeainepitoisuudet plasmassa olivat puolestaan arviolta 1/600 äitien plasmassa todetuista pitoisuuksista, kun imeväisikäisten suun kautta saatujen annosten biologisen hyväksikäytettävyyden oletettiin olevan täydellinen. Budesonidipitoisuudet jäivät alle määritysrajan kaikissa lapsilta otetuissa plasmanäytteissä.

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 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

##### *Haittavaikutusten yhteenveto*

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

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

<b>Elinryhmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
infektiot	yleiset	suunielun kandidiaasi
immuunijärjestelmä	harvinaiset	välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet*, mukaan lukien ihottumat, kosketusihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot
umpieritys	harvinaiset	systemisiin kortikosteroidivaikutuksiin viittaavat merkit ja oireet, kuten heikentynyt lisämunaisten toiminta ja hidastunut pituuskasvu**
psykykkiset häiriöt	melko harvinaiset	ahdistuneisuus, masennus
	harvinaiset	levottomuus, hermostuneisuus, käytökseen liittyvät muutokset (etenkin lapsilla)
	yleisyys tuntematon	unihäiriöt, psykomotorinen yliaktiivisuus, aggressiivisuus



hermosto	melko harvinaiset	vapina
silmät	melko harvinaiset yleisyys tuntematon	kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4) glaukooma
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleiset harvinaiset	yskä, kurkun ärsytys bronkospasmit, ääntöhäiriöt, käheys
ruoansulatuselimistö	yleiset	suun limakalvojen ärsytys, nielemisvaikeudet
iho ja ihonalainen kudος	harvinaiset	mustelmat, ihoreaktiot, kutina, ihon punoitus
luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinaiset harvinaiset	lihasspasmit hidastunut pituuskasvu
tutkimukset	hyvin harvinaiset	vähentynyt luuntiheys

\* Ks. lisätiedot kohdasta ”Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset / Kasvojen ihoärsytys”

\*\* Ks. lisätiedot tämän kappaleen alakohdasta ”Pediatriiset potilaat”.

#### *Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset*

Kasvojen ihoärsytystä, joka on yksi yliherkkyysoireiden muoto, on ilmennyt joissakin tapauksissa, joissa budesonidia on annosteltu kasvomaskin avulla. Kasvojen ihoärsytyksen välttämiseksi kasvot olisi aina pestävä vedellä inhalaatiomaskin käytön jälkeen.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kaihia on raportoitu melko harvinaisena myös lumelääkeryhmän potilailla.

Yhdistetyt tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa 13 119 potilasta sai inhaloitavaa budesonidia ja 7 278 potilasta sai lumelääkettä, osoittavat ahdistuneisuutta ilmenneen 0,52 %:lla budesonidia saaneista potilaista ja 0,63 %:lla lumelääkettä saaneista. Vastaavat luvut masennuksen osalta olivat 0,67 % inhaloidulla budesonidilla ja 1,15 % lumelääkkeellä.

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

Inhaloitu budesonidihoido voi aiheuttaa suunielun kandidiaasia. Kokemus on osoittanut, että kandidiaasia esiintyy harvemmin, jos lääke inhaloidaan ennen ateraa ja/tai suu huuhdellaan inhalaation jälkeen. Useimmissa tapauksissa suunielun kandidiaasi paranee paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoidoa tarvitse keskeyttää.

Inhaloinnista aiheutuvaa yskää voi yleensä ehkäistä inhaloimalla beeta-2-agonistia (esim. terbutaliinia) 5-10 minuuttia ennen Budesonide Teva sumutinsuspensiota.

Inhaloituja kortikosteroideja käytettäessä voi myös ilmetä systeemisiä vaikutuksia. Näin etenkin, jos suuria annoksia käytetään pidemmän aikaa. Tällaisia vaikutuksia voivat olla lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen, kaihi, glaukooma ja lisääntynyt alttius infektiosairauksille. Stressinsietokyky voi myös heikentyä. Todennäköisyys edellä kuvatun kaltaisille systeemisille haittavaikutuksille on kuitenkin huomattavan paljon pienempi käytettäessä inhaloitua budesonidia, kuin jos käytetään suun kautta otettavia kortikosteroideja.

### Pediatriset potilaat

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

Tiedot budesonidia sisältävän sumutinsuspension turvallisuudesta ja tehosta ylipainoisten tai liikalihavien lasten hoidossa ovat rajalliset. Laihdutus on kuitenkin tärkeä tavoite, jota on harkittava.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Akuutin yliannostuksen ei oleteta muodostuvan kliiniseksi ongelmaksi budesonidin käytön yhteydessä (edes hyvin suurina annoksina käytettynä).

### *Oireet*

Ainoa haittavaikutus useiden, lyhyen ajan kuluessa otettujen sumutinsuspensioannosten jälkeen on lisämunuaiskuoren toiminnan heikentyminen. Pitkään jatkuneen, erittäin suurten annosten käytön seurauksena voi lisämunuaiskuoren toiminnan heikentymisen ohessa esiintyä jonkinasteista lisämunuaiskuoren atrofiaa.

### *Hoito*

Akuutti yliannostus: Ei tarvetta välittömiin hoitotoimiin. Budesonidihoitoa tulee jatkaa pienimmällä mahdollisella annostuksella. Lisämunuaiskuoren toiminta palautuu itsestään normaaliksi muutamassa vuorokaudessa.

Krooninen yliannostus: Potilasta on hoidettava steroidiriippuvaisena ja hänen hoidossaan on siirryttävä sopivaan, systeemisesti annettavaan steroidiyläpitoannokseen (esim. prednisoloni). Kun tila on saatu vakaaksi, potilaan tulisi jatkaa inhaloitavan budesonidin käyttöä suositellulla annoksella.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit

ATC-koodi: R03BA02

### Vaikutusmekanismi

Budesonidi on halogeeniton glukokortikosteroidi, jolla on suuri paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus ja vain hyvin pienet systeemiset vaikutukset. Glukokortikosteroidien tarkka vaikutusmekanismi astman hoidossa ei ole täysin tiedossa. Anti-inflammatorisia vaikutuksia (esim. T-soluihin, eosinofiileihin ja syöttösoluihin), kuten tulehdusten välittäjäaineiden vapautumisen ja sytokiinivälitteisen immuunivasteen estoa, pidetään tärkeinä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Astmapotilailla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin saman systeemisen hyötyosuuden aikaansaavia inhaloidun ja niellyn budesonidin annoksia lumelääkkeeseen, vain inhaloidulla budesonidilla todettiin osoitus tilastollisesti merkitsevistä tehosta lumelääkkeeseen nähden. Näin ollen tavanomaisin annoksin käytetyn inhaloidun budesonidin terapeuttinen teho voi suurelta osin johtua sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Koe-eläimillä ja potilailla suoritetuissa altistuskokeissa budesonidi on osoittanut anafylaksian kehittymistä ehkäisevää ja anti-inflammatorista vaikutusta. Nämä vaikutukset ovat olleet todettavissa vähentyneenä keuhkoputkien ahtautumisena sekä välittömien että viivästyneiden allergisten reaktioiden yhteydessä.

Budesonidin on myös osoitettu vähentävän hyperreaktiivisten potilaiden hengitysteiden reaktioherkkyyttä histamiinille ja metakoliinille. Inhaloitu budesonidihoito toimii tehokkaana rasisustaman estohoitona.

### Vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa budesoniditutkimuksissa on osoitettu annoskokoon suhteutettuja vaikutuksia kortisolipitoisuuksiin plasmassa ja virtsassa. Suositusannoksilla budesonidi vaikuttavaa huomattavasti vähemmän lisämunuaisten toimintaan kuin 10 mg prednisoniannokset (ACTH-kokeen perusteella).

### Pediatriset potilaat

Rajalliset pitkäaikaistutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että useimmat budesonidi-inhalaatiohoitoa saaneet lapset ja nuoret lopulta saavuttavat aikuisiän tavoitepituutensa. Alkuvaiheessa on kuitenkin havaittu pientä, mutta ohimenevää, pituuskasvun hidastumista (noin 1 cm). Tätä ilmenee yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4).

### *Kliiniset tiedot: Astma*

Budesonide Teva sumutinsuspension tehoa on arvioitu useissa eri tutkimuksissa. Kerran tai kahdesti vuorokaudessa annetun budesonidin on todettu olevan tehokas kroonisen astman kohtauksia ennaltaehkäisevä hoito sekä aikuisilla että lapsilla.

### *Kliiniset tiedot: Valekuristustauti*

Valekuristustautia sairastavilla lapsilla on suoritettu useita, budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota lumelääkkeeseen vertailevia tutkimuksia. Seuraavissa kappaleissa esitetään pari edustavaa esimerkkiä näistä tutkimuksista.

### *Lääkkeen teho lievää tai kohtalaista valekuristustautia sairastavilla lapsilla*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, parantaako budesonidia sisältävä sumutinsuspensio valekuristustaudin oirepisteitä tai lyhentääkö lääkitys sairaalahoidon kestoa. Tähän tutkimukseen osallistui 87 lasta (iältään 7 kk - 9 v), jotka joutuivat sairaalahoitoon kliinisen valekuristustautidiagnoosin vuoksi. Lapsille annettiin 2 mg:n aloitusannos budesonidia tai lumelääkettä, jonka jälkeen he saivat 1 mg:n budesonidiannoksen tai lumelääkettä 12 tunnin välein. Tässä tutkimuksessa budesonidihoito paransi valekuristustaudin oirepisteitä tilastollisesti merkitsevästi 12 ja 24 tunnin kohdalla sekä lisäksi kahden tunnin kohdalla sellaisilla potilailla, joiden aloituspisteet olivat yli 3. Lisäksi sairaalassaoloaika lyheni 33 %:lla.

### *Lääkkeen teho kohtalaista tai vaikeaa valekuristustautia sairastavilla lapsilla*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin budesonidia sisältävän sumutinsuspension tehoa valekuristustaudin hoidossa lumelääkkeellä saavutettavissa olevaan vaikutukseen. Tähän tutkimukseen osallistui 83 vauvaa ja lasta (iältään 6 kk - 8 v), jotka olivat joutuneet sairaalahoitoon valekuristustaudin vuoksi. Tutkimuksessa potilaat saivat joko 2 mg budesonidia tai lumelääkettä 12 tunnin välein, enintään 36 tunnin ajan tai siihen

saakka, kunnes heidät kotiutettiin sairaalasta. Valekuristustaudin kokonaispisteet arvioitiin 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua ensimmäisestä lääkemannoksesta. Kahden tunnin kohdalla sekä vaikuttavaa ainetta että lumelääkettä saaneiden potilaiden oirepisteet olivat parantuneet samalla tavalla. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kuuden tunnin kuluttua valekuristustaudin oirepisteet olivat sen sijaan parantuneet tilastollisesti merkitsevästi enemmän budesonidiryhmän potilailla verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin. Tämä etu suhteessa lumelääkkeeseen oli yhtä selkeä 12 ja 24 tunnin kuluttua.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Lääkesumuttimella annetun budesonidisumutinsuspension systeeminen hyötyosuus aikuisilla on noin 15 % nimellisestä annoksesta ja 40-70 % potilaan hengitysteihin jakautuneesta annoksesta. Vain pieni osuus systeemisesti jakautuneesta annoksesta on peräisin niellystä lääkemäärästä. Lääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 10-30 minuutissa sisäänhengittämisen aloittamisesta, ja tämä pitoisuus on 2 mg:n annoksen jälkeen noin 4 nmol/l.

### Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus aikuisilla on noin 3,0 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85-90 prosentista.

### Biotransformaatio

Noin 90 % budesonidista muuttuu metaboliiteiksi maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian myötä. Tämä metabolia välittyy CYP3A4:n kautta ja sen seurauksena syntyvien metaboliittien glukokortikoidiaktiivisuus on alhainen. Kaikista tärkeimpien metaboliittien (eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin) glukokortikoidiaktiivisuus alle 1 % budesonidin aktiivisuudesta.

### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät muuttumattomina tai konjugoituneina pääosin munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole tavattu virtsasta. Terveillä aikuisilla budesonidin systeeminen puhdistuma on tehokas (noin 1,2 l/min) ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 2-3 tuntia laskimonsisäisen annon jälkeen.

### Lineaarisuus

Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla budesonidin farmakokinetiikka on lineaarinen suhteessa annoskokoon.

### Pediatriiset potilaat

Astmaa sairastavilla lapsilla (4-6 vuotiaat) budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min. Painokiloihin nähden budesonidin puhdistuma on lapsilla 50 % nopeampaa kuin aikuisilla. Astmaa sairastavilla lapsilla budesonidin eliminaation puoliintumisaika inhalaation jälkeen on noin 2,3 tuntia, mikä suunnilleen vastaa terveiltä aikuisilta mitattua vastaavaa lukua. Astmaa sairastavilla, 4-6 vuotiailla lapsilla budesonidin systeeminen hyötyosuus lääkesumuttimen kautta (Pari LC Jet Plus, Pari Master –kompressori) annetusta budesonidisuspensiosta on noin 6 % nimellisestä annoksesta ja 26 % annoksesta, joka jakautuu potilaan hengitysteihin. Systeeminen hyötyosuus lapsilla on noin puolet terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla todetusta hyötyosuudesta.

1 mg:n budesonidiannoksen yhteydessä huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 20 minuuttia lääkesumuttimen käytön aloittamisesta, ja tämä pitoisuus on 4-6 vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla noin 2,4 nmol/l. Nebulisaattorin kautta annetun 1 mg:n budesonidikerta-annoksen aikaansaama altistus ( $C_{max}$  ja AUC) 4-6 vuotiailla lapsilla on verrattavissa terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla todettuun altistukseen, kun heille annettiin sama annos budesonidia saman nebulisaattorijärjestelmän kautta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Budesonidin akuutti toksisuus on alhainen ja oireet edustavat samaa vaikeusastetta ja tyyppiä kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Subakuuttia ja kroonista toksisuutta sekä geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittäneissä kokeissa ei havaittu erityisiä riskejä ihmisille, kun budesonidia käytettiin terapeuttisina annoksina.

Vaikka aivogliomien lisääntymistä tavattiin urosrotilla suoritetussa tutkimuksessa, ei tätä enää todettu uusintatutkimuksessa. Tähänastisen kliinisen kokemuksen perusteella ei ole olemassa minkäänlaisia viitteitä siitä, että budesonidi voisi aiheuttaa aivogliomia tai muita primaarikasvaimia ihmiselle.

Glukokortikosteroidit (budesonidi mukaan lukien) ovat eläinkokeissa aiheuttaneet teratogeenisiä vaikutuksia, kuten kitalakihalkiota ja luuston poikkeavuuksia. Vastaavanlaisia vaikutuksia pidetään epätodennäköisinä ihmisillä, kun käytetään suositusannoksia.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

dinatriumedetaatti  
natriumkloridi  
polysorbaatti 80 (E 433)  
sitruunahappomonohydraatti (E 330)  
natriumsitraatti (E 331)  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Foliopussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

Avattu ampulli: Käytä heti. Mahdollisesti yli jäänyt suspensio on hävitettävä.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

Säilytä ampullit pystyasennossa. Pidä ampullit foliopussissaan myös foliopussin avaamisen jälkeen. Avattu foliopussi on säilytettävä ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Avatun foliopussin säilyvyys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

LDPE:stä valmistetut kerta-annosampullit. Jokainen ampulli sisältää 2 ml suspensiota. Viiden ampullin rivistö on pakattu foliopussiin, ja pussit on puolestaan pakattu pahvikoteloihin.

*Pakkauskoot:*

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 kertakäyttöön tarkoitettua ampullia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Budesonide Teva sumutinsuspension voi sekoittaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen sekä terbutaliinia, salbutamolia, natriumkromoglikaattia tai ipratropiumbromidia sisältäviin liuoksiin. Seokset on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistuksesta.

Jokainen ampulli on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollisesti yli jäänyt suspensio on hävitettävä.

Valmiste säilyy steriilinä kunnes ampulli avataan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

31008

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.2.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.4.2017