

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonid Easyhaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauhe.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos sisältää 400 mikrogrammaa budesonidia.

Mitattu annos ja potilaan saama annos sisältävät saman määrän vaikuttavaa ainetta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän, keskivaikean ja vaikean astman hoito.

(Huomaa: Budesonid Easyhaler ei sovellu akuuttien astmakohtausten hoitoon.)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Terapeuttinen vaikutus ilmenee muutamassa vuorokaudessa hoidon aloittamisen jälkeen, ja maksimivaste saavutetaan muutamien hoitoviikkojen kuluessa.

Kun potilaalle vaihdetaan Budesonid Easyhaler aiemmin käytössä olleen muun inhaloitavan lääkkeen tilalle, annostus on harkittava yksilöllisesti aiempi vaikuttava aine, annostus ja lääkkeenantotapa huomioon ottaen.

Aloituserä määrätään astman vaikeusasteen tai astmaoireiden hallinnan mukaan. Annos säädetään pienimmäksi mahdolliseksi annokseksi, jolla astmaoireet saadaan hallituksi.

Budesonid Easyhalerille on tarvittaessa saatavilla pienempiä vahvuuksia sopivan annoksen säätämistä varten.

Lievää astmaa (vaihe 2) sairastavien aikuisten (mukaan lukien iäkkäät sekä 12–17-vuotiaat nuoret) ja 6–11-vuotiaiden lasten **aloitusannos** on 200–400 mikrog/vrk ja tarvittaessa jopa 800 mikrog/vrk. Keskivaikeaa (vaihe 3) ja vaikeaa (vaihe 4) astmaa sairastavien aikuisten **aloitusannos** voi olla jopa 1 600 mikrog/vrk. Potilaalle määritetään hoitovasteen ja astman vaikeusasteen perusteella yksilöllinen ylläpitoannos.

Lääkkeen otto kahdesti vuorokaudessa

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavat aikuiset (mukaan lukien iäkkäät sekä 12–17-vuotiaat nuoret): Tavallinen ylläpitoannos on 100–400 mikrogrammaa 2 kertaa vuorokaudessa. Vaikean astmajakson aikana annosta voidaan tarvittaessa suurentaa aina 1 600 mikrogrammaan vuorokaudessa jaettuna kahteen (tai useampaan) osa-annokseen, ja astmaoireiden lievittyttyä annosta jälleen pienennetään.

6–11-vuotiaat lapset: Tavallinen ylläpitoannos on 100–200 mikrogrammaa 2 kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa aina 800 mikrogrammaan vuorokaudessa jaettuna kahteen (tai useampaan) osa-annokseen, ja astmaoireiden lievittyttyä annosta jälleen pienennetään.

Lääkkeen otto kerran vuorokaudessa

Lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavat aikuiset (mukaan lukien iäkkäät sekä 12–17-vuotiaat nuoret):

Tavallinen ylläpitoannos on 200–400 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole käyttäneet inhaloitavia kortikosteroideja. Potilaille, joiden astma on jo hallinnassa kahdesti vuorokaudessa käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla (esim. budesonidi tai beklometasonidipropionaatti), voidaan antaa enintään 800 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa.

Lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavat 6–11-vuotiaat lapset: Tavallinen ylläpitoannos on 200–400 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa potilaille, jotka eivät ennen ole käyttäneet steroideja tai joiden astma on jo hallinnassa kahdesti vuorokaudessa käytettävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla (esim. budesonidi tai beklometasonidipropionaatti).

Jos potilas alkaa ottaa lääkkeensä vain kerran vuorokaudessa, on vuorokausiannos pidettävä samana kuin aikaisemmin (vaikuttava aine ja antotapa huomioon ottaen). Tämän jälkeen annosta pienennetään pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla astmaoireet pysyvät hyvin hallinnassa. Potilasta on neuvottava ottamaan kerran vuorokaudessa otettava annos illalla. On tärkeää, että annos otetaan säännöllisesti ja samaan aikaan joka ilta.

Ei ole riittävästi tietoa suositusten antamiseen siitä, miten potilas voi siirtyä uudempien inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden käytöstä suoraan kerran vuorokaudessa otettavaan Budesonidi Easyhaleriin.

Jos astma pahenee (esim. lisääntynyt keuhkoputkia laajentavan lääkkeen käyttö tai sitkeät hengitystieoireet), on erityisesti niitä potilaita, jotka saavat hoitoa kerran vuorokaudessa, neuvottava kaksinkertaistamaan kortikosteroidiannoksensa ottamalla lääkettä kahdesti vuorokaudessa. Heitä tulisi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin niin pian kuin mahdollista.

Nopeavaikutteinen inhaloitava keuhkoputkia laajentava lääke on aina oltava saatavilla akuuttien astmaoireiden lievittämiseksi.

Suun kautta otettavia kortikosteroideja ylläpitohoitona käyttävät potilaat

Peroraalista kortikosteroidihoitoa käyttävien potilaiden siirtyminen inhalaatiohoitoon sekä näiden potilaiden jatkohoito vaatii erityistä huolellisuutta. Astman on oltava kohtuullisesti hallinnassa ennen kuin kahdesti vuorokaudessa otettavan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin käyttö aloitetaan systeemisen kortikosteroidihoidon (potilaan tavanomainen ylläpitoannos) lisänä. Noin 10 vrk kuluttua systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannosta aletaan pienentää vähitellen (esim. pienentämällä prednisolonin tai vastaavan lääkkeen annosta 2,5 mg/kk), kunnes pienin mahdollinen annos on saavutettu. Peroraalinen kortikosteroidihoito saattaa olla kokonaan korvattavissa inhaloitavalla kortikosteroidilla.

Antotapa

Inhalaatioon. Optimaalisen vasteen saavuttamiseksi Budesonid Easyhaler -inhalaatiojauhetta on käytettävä säännöllisesti.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Lääkäriin tai apteekin on varmistettava, että potilaalle on neuvottu inhalaattorin käyttö.

Easyhaler on sisäänhengitysilman virtauksella toimiva inhalaattori. Kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta, lääkeaine kulkeutuu hengitysilman mukana hengitysteihin.

Huom! On tärkeää, että potilasta neuvotaan

- lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta.
- säilyttämään laite suojakotelossa laminaattipussin avaamisen jälkeen, jotta tuotteen säilyvyys ei kärsi. Samalla se myös suojaa inhalaattoria.
- ravistamaan ja laukaisemaan inhalaattori ennen jokaista inhalaatiokertaa.
- istuma- tai seisoma-asennossa hengittämään sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta optimaalinen annos kulkeutuisi keuhkoihin.
- olemaan hengittämättä ulos suukappaleen kautta, jotta potilaan saama lääkeannos ei pienene. Jos näin käy, potilasta tulee neuvoa tyhjentämään suukappale kopauttamalla se pöytää tai kämmentä vasten ja uusimaan lääkkeen oton.
- laukaisemaan inhalaattori vain kerran ennen inhalointia. Jos laukaisukertoja on useampi, potilasta tulee neuvoa tyhjentämään suukappale kopauttamalla se pöytää tai kämmentä vasten ja uusimaan lääkkeen oton.
- laittamaan suukappaleen suojuksen aina takaisin paikoilleen ja sulkemaan suojakotelo käytön jälkeen, jotta laite ei vahingossa laukea (minkä seurauksena potilaan saama annos voisi olla jatkossa liian suuri tai pieni).
- huuhtomaan suu vedellä tai harjaamaan hampaat jokaisen lääkkeenottokerran jälkeen käheyden ja suun hiivasieni-infektoriskin vähentämiseksi.
- puhdistamaan suukappale kuivalla kankaalla säännöllisin väliajoin. Puhdistamiseen ei koskaan saa käyttää vettä, koska jauhe on herkkä kosteudelle.
- vaihtamaan Budesonid Easyhaler annoslaskurin lukeman näyttäessä nollaa, vaikka laitteessa on vielä jauhetta jäljellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys budesonidille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle (laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiinia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonid Easyhaler ei ole tarkoitettu akuutin hengenahdistuksen tai status asthmaticuksen hoitoon, vaan niitä hoidetaan inhaloitavalla lyhytvaikutteisella bronkodilaattorilla. Potilaalle on kerrottava, että Budesonid Easyhaler -inhalaatiojauhe on profylaktinen lääke, ja siksi sitä on käytettävä oireettomanakin säännöllisesti parhaan mahdollisen hoitotuloksen saavuttamiseksi, ja että sen käyttöä ei tule äkillisesti lopettaa.

Jos potilas on tarvinnut suuriannoksista kortikosteroidihoitoa tai käyttänyt pitkään inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa suurimpina suositusannoksina, lisämunuaistoiminta on saattanut heikentyä. Tällöin vaikean stressin yhteydessä voi esiintyä lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä. Stressitilanteissa ja elektivisten leikkausten yhteydessä on harkittava systeemisen kortikosteroidin lisäämistä hoitoon.

Potilaat, jotka ovat aiemmin olleet riippuvaisia oraalista kortikosteroideista, saattavat pitkään jatkuneen systeemisen kortikosteroidihoidon tuloksena kärsiä lisämunuaisten heikentyneestä toiminnasta. Palautuminen saattaa kestää huomattavan kauan. Tämän vuoksi nieltävistä

kortikosteroideista riippuvaisen potilaan siirtyessä inhaloitavaan budesonidihoitoon riski lisämunuaisten heikentyneestä toiminnasta saattaa säilyä pitkään. Näissä tapauksissa potilaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) toimintaa tulee tarkkailla säännöllisesti.

Siirtyminen oraaliseen hoidosta inhaloitavaan budesonidiin saattaa aiheuttaa oireita, jotka aiempi systeeminen kortikosteroidihoito on peittänyt, kuten esim. allerginen nuha, ekseema tai lihas- ja nivelkipu. Näille potilaille annetaan lisänä oireenmukaista hoitoa.

Siirtymävaiheessa jotkut potilaat saattavat tuntea olonsa epämääräisen huonovointiseksi, vaikka keuhkojen toiminta pysyisi ennallaan tai jopa paranisi. Näitä potilaita tulee rohkaista jatkamaan inhaloitavan budesonidin käyttöä ja vähentämään oraalisen kortikosteroidin käyttöä, elleivät kliiniset merkit viittaa muuhun, kuten esim. lisämunuaisten vajaatoimintaan.

Kuten muukin inhalaatiohoito, saattaa inhaloitava budesonidi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, mikä ilmenee äkillisenä hengityksen vinkumisena ja hengenahdistuksena heti inhaloinnin jälkeen. Se on hoidettava välittömästi nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä. Budesonidin käyttö on lopetettava heti, 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 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 psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

Siksi on tärkeää, että käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja haetaan pienin vaikuttava annos, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa.

Näköhäiriö

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.

Suun hiivasieni-infektiota voi esiintyä inhaloitavien kortikosteroidien käytön aikana. Suun hiivasieni-infektioriskin ja käheyden vähentämiseksi potilasta on neuvottava huuhtelemaan suunsa huolellisesti tai harjaamaan hampaansa jokaisen lääkkeenottokerran jälkeen. Suun hiivasieni-infektio voi vaatia asianmukaista sienilääkehoitoa ja osalta potilaista budesonidihoito voi olla välttämätöntä keskeyttää (ks. kohta 4.2).

Kliinisten astmaoireiden paheneminen voi johtua akuutista bakteerien aiheuttamasta hengitystieinfektiosta, jolloin antibioottilääkitys saattaa olla tarpeen. Näiden potilaiden kohdalla voidaan inhaloitavaa budesonidiannosta joutua suurentamaan ja ottamaan käyttöön lyhytkestoinen oraalinen kortikosteroidilääkitys. Akuuttien astmaoireiden lievitykseen tulisi käyttää nopeavaikutteisista inhaloitavista keuhkoputkia laajentavista lääkkeistä.

Jos potilaalla on akuutti tai piilevä keuhkotuberkuloosi, on noudatettava erityistä varovaisuutta. Tuberkuloosin hoito on aloitettava ennen budesonidihoitoa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös, jos potilaalla on hengitysteiden sieni-, virus- tai muita infektioita. Nämä potilaat voivat käyttää Budesonid Easyhaleria vain, jos he saavat myös asianmukaista infektiohoitoa.

Jos potilaalla ilmenee hyvin runsasta hengitysteiden limaneritystä, lyhytaikainen hoito oraalilla kortikosteroideilla voi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon. Se hidastaa eliminaationopeutta ja suurentaa systeemistä altistusta. Systeemivaikutukset ovat tällöin mahdollisia, ja näiden potilaiden HPA-akselin toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Samanaikaista hoitoa ketokonatsolin, HIV-proteasiinestäjien tai jonkin muun potentin CYP3A:n estäjän kanssa tulee välttää. Jos tämä ei ole mahdollista, näiden lääkkeiden ja budesonidin antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Valmisteen apuaineena oleva laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja ja voi siten aiheuttaa allergisen reaktion.

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa. Jos kasvu hidastuu, hoitoa on arvioitava uudelleen ja pyrittävä pienentämään inhaloitavan kortikosteroidin annosta mahdollisuuksien mukaan, kunnes saavutetaan pienin annos, jolla astmaoireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Lisäksi on harkittava potilaan ohjaamista lasten keuhkosairauksiin perehtyneelle erikoislääkärille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Budesonidin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti. CYP3A4:n estäjät, esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri, nelfinaviiri, siklosporiini, etinyyliestradioli, kobisistaatti ja troleandomysiini, voivat siis suurentaa budesonidialtistusta moninkertaisesti (ks. kohta 4.4).

Tällä on vähäinen kliininen merkitys lyhytaikaisessa hoidossa (1–2 viikkoa), mutta pitkäaikais- hoidossa se on otettava huomioon.

Yhteiskäytön 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.

Riittäviä tietoja annostussuosituksen antamiseen ei ole, joten budesonidin ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen väliin on jäätävä mahdollisimman pitkä aika, ja myös budesonidiannoksen pienentämistä voidaan harkita.

Niukat tiedot suuriannoksen inhaloitavan budesonidin yhteisvaikutuksesta osoittavat, että pitoisuudet plasmassa voivat suurentua huomattavasti (keskimäärin nelinkertaisiksi), jos itrakonatsolia (200 mg kerran vuorokaudessa) annetaan samanaikaisesti inhaloitavan budesonidin (1 000 mikrog kerta-annos) kanssa. Kortikosteroidipitoisuuksien suurenemista plasmassa ja niiden vaikutuksen voimistumista on havaittu naisilla, jotka ovat käyttäneet myös estrogeenejä ja ehkäisyyn käytettäviä steroideja, mutta vaikutusta ei ole havaittu budesonidin ja pieniannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Lisämunaistoiminta voi olla heikentynyt, joten aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosointia varten tehtävän ACTH-stimulaatiokokeen tulokset voivat olla virheellisiä (pienet pitoisuudet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tulokset ja maailmanlaajuiset myyntiintulon jälkeiset tiedot eivät pääosin ole kyenneet osoittamaan, että inhaloitavan budesonidin käytöllä raskauden aikana olisi lisääntynyt riski aiheuttaa haittavaikutuksia sikiölle tai vastasyntyneelle. Sekä äidin ja sikiön kannalta on tärkeää pitää astman hoito riittävällä tasolla raskauden aikana. Kuten muidenkin raskauden aikana käytettävien lääkkeiden osalta, budesonidin käytöstä saatava hyöty äidille täytyy arvioida sikiölle mahdollisesti kohdistuvia riskejä vastaan. Ylläpitohoitoon tulee käyttää pienintä mahdollista annosta, jolla astmaoireet saadaan riittävästi hallituksi.

Eläinkokeissa glukokortikoidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tällä löydöksellä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmiselle käytettäessä suositeltuja annoksia.

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

Imetys

Budesonidi erittyy rintamaitoon. Kun budesonidia käytetään terapeuttisina annoksina, valmiste ei todennäköisesti kuitenkaan vaikuta imettävään lapseen. Budesonidia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Imettävien lasten systeeminen budesonidialtistus on hyvin pieni astmaa sairastavien imettävien naisten inhaloitavan budesonidiylläpitohoidon (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsen arvioitu vuorokausiannos oli 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta molemmilla annostasoilla. Arvioitu keskimääräinen pitoisuus lasten plasmassa oli 1/600 äidin plasman pitoisuuksista olettaen, että oraalinen hyötyosuus on lapsilla 100 %. Kaikki lasten plasmanäytteiden budesonidipitoisuudet alittivat määrityskynnyksen.

Terapeuttisia budesonidiannoksia käytettäessä imeväisen altistus on todennäköisesti pieni. Käsitys perustuu inhaloitavaa budesonidia koskeviin tietoihin ja siihen, että budesonidin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella, kun lääke annetaan nenään, inhalaationa, suun kautta tai peräsuoleen.

Inhaloitavan budesonidin käyttöä imetyksen aikana tulee harkita vain, jos äidin saaman hyödyn odotetaan ylittävän lapseen kohdistuvan mahdollisen haitan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset on esitetty elinryhmittäin esiintymistiheyden mukaan luokiteltuna.

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)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot	suunielun kandidoosi				
Immuunijärjestelmä			yliherkkyyshypersensitiiviset reaktiot (mm. ihottuma, kosketushypersensitiivisyys, nokkosihottuma, angioedeema ja anafylaktinen reaktio)		
Umpieritys			hypokortisolismi, hyperkortisolismi, systeemisten kortikosteroidivaikutusten oireet ja merkit, mm. lisämunuaisten vajaatoiminta ja kasvun hidastuminen*		
Psyykkiset häiriöt		ahdistuneisuus**, masentuneisuus**	käyttäytymismuutokset (erityisesti lapsilla), levottomuus, hermostuneisuus		psyykkiset häiriöt, hyperaktiivisuus, unihäiriöt, aggressiivisuus, ärtyneisyys, psykoosi
Silmät		harmaakaihi***, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)		glaukooma	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä, nieluärsytys		äänien käheys, dysfonia, bronkospasmi (ks. kohta 4.4)		
Ruoansulatuselimistö	nielemisvaikeus				
Iho ja ihonalainen kudos			kutina, eryteema, mustelmanmuodostus		
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihaskouristus		luuntiheyden väheneminen	
Hermosto		vapina			

Inhaloitava budesonidihoito voi aiheuttaa suunielun kandidoosia. Kokemusten mukaan sitä esiintyy harvemmin, jos lääke inhaloidaan ennen ateriala ja/tai jos suu huuhdellaan inhalaation jälkeen.

Useimmissa tapauksissa suunielun kandidoosi paranee paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoitoa tarvitse keskeyttää.

Käytettäessä inhaloitavia glukokortikosteroideja saattaa toisinaan esiintyä viitteitä tai oireita systeemisistä glukokortikosteroidien haittavaikutuksista todennäköisesti riippuen annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aiemmasta kortikosteroidialtistuksesta sekä yksilöllisestä herkkyydestä. Tällaisia vaikutuksia voivat olla lisämunuaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma sekä infektioaltuus. Stressinsietokyky voi heikentyä. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin paljon epätodennäköisempää inhaloitavan budesonidin kuin oraalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

****Pediatriiset potilaat***

Kasvun hidastumisriskin vuoksi lasten kasvua on seurattava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

** Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa 13 119 potilasta sai inhaloitavaa budesonidia ja 7 278 potilasta plaseboa on yhdistetty. Inhaloitavaa budesonidia saaneilla ahdistuneisuuden esiintymistiheys oli 0,52 % ja plaseboa saaneilla 0,63 %. Masentuneisuuden esiintymistiheys oli 0,67 % inhaloitavaa budesonidia saaneilla ja 1,15 % plaseboa saaneilla.

***Plasebokontrolloidussa tutkimuksissa harmaakaihi oli raportoitu melko harvinaisena haittavaikutuksena myös plaseboa saaneiden ryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Budesonidin akuutti toksisuus on vähäinen. Jos budesonidia käytetään pitkään erittäin suurina annoksina, saattaa esiintyä systeemisiä glukokortikoidivaikutuksia, kuten hyperkortisolismien oireita ja lisämunuaisten vajaatoimintaa. Lisämunuaiskuoren atrofiaa voi ilmetä ja stressinsietokyky voi heikentyä.

Hoito

Akuutti yliannostus ei todennäköisesti aiheuta kliinisiä ongelmia, vaikka annos olisi ollut suurikin. Inhaloitavaa budesonidihoitoa tulee jatkaa suositellulla annoksella astman hallitsemiseksi. HPA-akselin toiminta palautuu normaaliksi muutamassa päivässä.

Stressitilanteissa saattaa varotoimenpiteenä olla tarpeen antaa kortikosteroideja (esim. suuri hydrokortisoniannos). Potilaita, joilla on lisämunuaiskuoren atrofia, hoidetaan steroidiriippuvaisina. Hoito on asianmukainen ylläpitohoito systeemisellä kortikosteroidilla, kunnes tila on vakaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit. ATC-koodi: R03BA02.

Budesonidi on kortikosteroidi. Sillä on paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus hengitysteiden limakalvoihin paikallisesti annettuna.

Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus

Glukokortikosteroidien tarkkaa vaikutusmekanismia astmaan liittyvän tulehduksen hoidossa ei toistaiseksi tunneta täysin. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto, ovat luultavasti merkitseviä.

Vaikutuksen alku

Yhden suun kautta 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 lisäksi osoitettu vähentävän hengitysteiden reaktiivisuutta histamiinille ja metakoliinille potilailla, joilla on hyperaktiiviset hengitystiet.

Rasitusastma

Inhaloitavan budesonidin on osoitettu estävän tehokkaasti rasitusastmaa.

HPA-akselin toiminta

Terveillä koehenkilöillä toteutetussa tutkimuksessa inhaloitavan budesonidin vaikutus plasman ja virtsan kortisolipitoisuuksiin oli suhteessa annokseen. ACTH-kokeiden mukaan suositusannoksina käytetyn budesonidin vaikutus lisämunaistoimintaan on pienempi kuin 10 mg annoksina käytetyn prednisolonin.

Pediatriset potilaat

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. 4.4).

Rakolamppututkimus tehtiin 157 lapselle (ikä 5–16 vuotta), joiden keskimääräinen vuorokausiannos oli 504 mikrog 3–6 vuoden ajan. Löydöksiä verrattiin 111:n iän suhteen kaltaistetun astmaatikkolapsen tietoihin. Inhaloitavaan budesonidiin ei liittynyt posteriorisen subkapsulaarisen kaihin lisääntymistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Budesonid Easyhalerin vaikutus perustuu muuttumattomaan vaikuttavaan aineeseen, budesonidiin, joka on kahden epimeerin (22R ja 22S) seos. Glukokortikoidireseptorien affiniteettitutkimuksissa 22R-muodon aktiivisuus on kaksinkertainen 22S-muotoon verrattuna. Nämä kaksi budesonidin muotoa eivät muunnu toisikseen. Molemmilla epimeereillä on sama terminaalinen puoliintumisaika (2–3 tuntia). Astmapotilaiden Easyhaler-laitteesta inhaloimasta budesonidiannoksesta kulkeutuu keuhkoihin noin 15–25 %. Suurin osa inhaloidusta annoksesta jää suunieluun ja tulee niellyksi, ellei suuta huuhdota.

Imeytyminen

Suun kautta otetun budesonidin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnissa, ja absoluuttinen systeeminen hyötyosuus on 6–13 %. Plasmassa 85–95 % budesonidista sitoutuu

proteiineihin. Inhalaation jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutissa. Suurin osa keuhkoihin kulkeutuneesta budesonidista imeytyy systeemisesti.

Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Budesonidi sitoutuu plasman proteiineihin keskimäärin 85–90-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Budesonidi eliminoituu pääasiassa metabolian kautta. Budesonidi metaboloituu maksassa nopeasti ja suuressa määrin sytokromi P4503A4:n vaikutuksesta kahdeksi päämetaboliitiksi. Näiden metaboliittien glukokortikoidivaikutus *in vitro* on alle 1 % kanta-aineen vaikutuksesta. Vähäistä metabolista inaktivaatiota on havaittu ihmisen keuhko- ja seerumipreparaateissa. Budesonidi erittyy virtsaan ja ulosteeseen konjugoituneina ja konjugoitumattomina metaboliitteina.

Lineaarisuus

Budesonidin kinetiikka on annosriippuvainen kliinisesti merkityksellisillä annoksilla.

Pediatriset potilaat

Budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min 4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla. Puhdistuma painokiloa kohti on lapsilla noin 50 % suurempi kuin aikuisilla. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika on noin 2,3 tuntia astmaa sairastavilla lapsilla. Aika on suunnilleen samaa luokkaa kuin terveillä aikuisilla.

Erityiset potilasryhmät

Jos potilaalla on maksasairaus, voi altistus budesonidille lisääntyä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (joka sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Myyntipakkauksessa olevan lääkkeen kestoika: 3 vuotta.

Kestoaika laminaattipussin avaamisen jälkeen: 6 kuukautta. Säilytä alle 30 °C. Herkkä kosteudelle.

6.4 Säilytys

Myyntipakkaus

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Moniannosjauheinhalaattori koostuu seitsemästä muoviosasta ja ruostumattomasta teräksestä valmistetusta jousesta. Inhalaattorissa käytetyt muovimateriaalit ovat: laukaisin – polyesteri; jauhesäiliön kansi – LDPE; jauhesäiliö – polykarbonaatti; annoslieriö ja laskinkiekko – asetaali; suukappale – styreenibutadieeni; suukappaleen suojus – polypropyleeni. Suojakotelon muovimateriaalit ovat polypropyleeni ja termoplastinen elastomeeri. Inhalaattori on suljettu laminaattipussiin (PET, Al ja PE) ja pakattu pahvikoteloon joko suojakotelon kanssa tai ilman.

Pakkaukset

Budesonid Easyhaler 400 mikrog/annos inhalaatiojauhe:

- 100 annosta + suojakotelo
- 100 annosta
- 2 x 100 annosta

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19051

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2004/12.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budesonid Easyhaler 400 mikrogram/dos inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 uppmätt dos innehåller 400 mikrogram budesonid.

Tillförd dos (ur munstycket) innehåller samma mängd aktiv substans som uppmätt dos (ur behållaren) vid användning av Easyhaler-inhalatorn.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.

Vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av lindrig, måttlig och svår ihållande astma.

(Beakta att Budesonid Easyhaler inte är lämplig för behandling av akuta astmaanfall.)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den terapeutiska effekten inträder efter några dagars behandling och når maximum efter några veckors behandling.

När en patient byter från andra inhalatorer till Budesonid Easyhaler, ska behandlingen anpassas individuellt. Tidigare använd aktiv substans, dosregim och administreringsätt ska beaktas.

Patientens begynnelsesdos av budesonid för inhalation ska anpassas till sjukdomens svårighetsgrad samt graden av astmakontroll. Dosen ska anpassas tills kontroll är uppnådd och sedan titreras till lägsta möjliga dos med bibehållen effektiv astmakontroll.

Vid behov av att justera dosen finns Budesonid Easyhaler tillgängligt i lägre styrkor.

Begynnelsesdosen för vuxna (inkluderande äldre och ungdomar 12 till 17 år) med lindrig astma (stadium 2) och för barn 6 till 11 år är 200–400 mikrog/dag. Vid behov kan dosen ökas upp till 800 mikrog/dag. Till vuxna patienter med måttlig (stadium 3) och svår (stadium 4) astma kan **begynnelsesdosen** vara upp till 1 600 mikrog/dag. Underhållsdosen ska anpassas individuellt med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och patientens kliniska svar.

Dosering två gånger dagligen

Vuxna med lindrig, måttlig eller svår astma (inklusive äldre och ungdomar 12 till 17 år): Vanlig underhållsdos är 100–400 mikrogram två gånger dagligen. Under perioder med svår astma kan dygnsdosen ökas upp till 1 600 mikrogram uppdelat på två doser (eller mer) och därefter reduceras när astman har stabiliserats.

Barn 6 till 11 år: Vanlig underhållsdos är 100–200 mikrogram två gånger dagligen. Vid behov kan dygnsdosen ökas upp till 800 mikrogram uppdelat på två doser (eller mer) och därefter reduceras när astman har stabiliserats.

Dosering en gång dagligen

Vuxna med lindrig till måttlig astma (inklusive äldre och ungdomar 12 till 17 år):

Vanlig underhållsdos till patienter som inte tidigare har fått kortikosteroider i inhalationsform är 200–400 mikrogram en gång dagligen. Patienter som redan har god symtomkontroll med inhalede kortikosteroider (t.ex. budesonid eller beklometasondipropionat) doserat två gånger dagligen, kan ges upp till 800 mikrogram en gång per dag.

Barn 6 till 11 år med lindrig till måttlig astma: Vanlig underhållsdos för patienter som inte tidigare har fått steroider eller patienter som redan har god symtomkontroll med kortikosteroider i inhalationsform (t.ex. budesonid eller beklometasondipropionat) två gånger dagligen är 200–400 mikrogram en gång dagligen.

Patienten ska överföras till dosering en gång dagligen med en dygnsdos som motsvarar den tidigare sammanlagda dygnsdosen (med beaktande av läkemedel och administreringsätt). Dosen ska därefter reduceras till lägsta möjliga underhållsdos med bibehållen god astmakontroll. Patienten ska instrueras att ta den dagliga dosen på kvällen. Det är viktigt att dosen tas regelbundet och vid samma tidpunkt varje kväll.

Det saknas tillräckliga data för att ge rekommendationer för överföring av patienter som använder nyare kortikosteroider i inhalationsform till Budesonid Easyhaler med dosering en gång dagligen.

Patienter, speciellt de som får en dos dagligen, ska rådas att fördubbla sin kortikosteroiddos genom att ta två doser dagligen om astman skulle förvärras (t.ex. ökad användning av bronkdilaterare eller ihållande andningssymtom). Dessutom ska de rådas att snarast möjligt kontakta sin läkare.

Ett snabbverkande bronkdilaterande läkemedel i inhalationsform ska alltid finnas tillgängligt för lindring av akuta astmasymtom.

Patienter som får underhållsbehandling med orala glukokortikosteroider

Det krävs speciell försiktighet när patienter ska överföras från behandling med perorala kortikosteroider till kortikosteroider i inhalationsform. Patienten ska befinna sig i en relativt stabil fas innan behandling med hög dos inhalede kortikosteroider doserat två gånger dagligen påbörjas som tillägg till vanlig underhållsdos av systemisk kortikosteroid. Efter ungefär 10 dagar påbörjas utsättning av den systemiska kortikosteroiden genom gradvis reduktion av dygnsdosen (t.ex. med 2,5 mg prednisolon eller motsvarande per månad) till lägsta möjliga dos. Det kan vara möjligt att helt ersätta den orala kortikosteroiden med kortikosteroid i inhalationsform.

Administreringsätt

För inhalation. För optimal respons, bör Budesonid Easyhaler inhalationspulver användas regelbundet.

Bruksanvisning:

Det bör säkerställas att patienten får instruktioner om hur inhalatorn ska användas av en läkare eller farmaceut.

Easyhaler är en inandningsdriven inhalator. Det innebär att när patienten inhalerar genom munstycket följer substansen med inandningsluften till luftvägarna.

Obs! Det är viktigt att instruera patienten

- att noga läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- att det är rekommendabelt att förvara inhalatorn i fodralet efter det att laminatpåsen har öppnats för att förbättra produktens stabilitet under användning och skydda inhalatorn.
- att skaka och aktivera inhalatorn före varje inhalation.
- att i sittande eller stående ställning, andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- att aldrig andas ut genom munstycket eftersom detta resulterar i en minskning av tillförd dos. Om detta inträffar ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller mot en handflata för att tömma ut pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att aldrig aktivera inhalatorn mer än en gång utan att inhalera pulvret. Om detta inträffar ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller mot en handflata för att tömma ut pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att alltid sätta på skyddshuven och stänga fodralet efter användning för att förhindra oavsiktlig aktivering av inhalatorn (vilket skulle kunna leda till överdosering eller underdosering när inhalatorn därefter används).
- att skölja ur munnen med vatten eller borsta tänderna efter inhalation av ordinerad dos för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg samt heshet.
- att regelbundet rengöra munstycket med en torr duk. Vatten ska aldrig användas för rengöring eftersom pulvret är fukt känsligt.
- att ersätta Budesonid Easyhaler när räkneverket når noll även om pulver fortfarande är synligt i inhalatorn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot hjälpämnet som anges i avsnitt 6.1 (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighet

Budesonid Easyhaler är inte indicerad för behandling av akut dyspné eller status astmatikus. Dessa tillstånd kräver inhalationsbehandling med en korttidsverkande bronkdilaterare. Patienten ska uppmärksammas på att Budesonid Easyhaler inhalationspulver är avsett för profylaktisk behandling och därför ska användas regelbundet även vid symtomfrihet för att ge optimal effekt, och att behandlingen inte ska utsättas plötsligt.

Patienter som har behövt höga doser av kortikosteroider vid akut behandling eller långtidsbehandling med högsta rekommenderad dos av inhalerade kortikosteroider kan riskera nedsatt binjurebarkfunktion. Dessa patienter kan uppvisa tecken och symtom på nedsatt binjurebarkfunktion vid stress. Vid kirurgiska ingrepp eller under perioder av stress bör tilläggsbehandling av systemisk kortikosteroid övervägas.

Patienter som tidigare varit beroende av orala kortikosteroider kan, som ett resultat av långvarig systemisk kortikosteroidterapi, uppleva effekter av nedsatt binjurefunktion. Återhämtning kan ta mycket lång tid efter utsättning av oral kortikosteroidterapi. Därför kan patienter, som är beroende av oral kortikosteroidbehandling och som överförs till budesonid, fortsätta vara i riskzonen för nedsatt binjurebarkfunktion under mycket lång tid. I dessa fall bör hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktion (HPA-axeln) kontrolleras regelbundet.

Under övergången från oral behandling till budesonid i inhalationsform kan symtom som tidigare varit undertryckta p.g.a. systemisk kortikosteroidbehandling uppkomma, t.ex. allergisk rinit, eksem, muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör tilläggas för att behandla dessa tillstånd.

Vissa patienter kan känna sig ospecifikt dåliga under utsättningen av systemiska kortikosteroider, trots bibehållen eller till och med förbättrad andningsfunktion. Sådana patienter bör uppmuntras att fortsätta sin behandling med inhalerat budesonid och utsättning av oral kortikosteroid, såvida det inte finns kliniska tecken som indikerar motsatsen, t.ex. tecken på nedsatt binjurfunktion.

Liksom med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppkomma, manifesterad i en omedelbar ökning av väsljud och lufthunger efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på behandling med snabbverkande bronkdilaterande medel i inhalationsform och ska behandlas omedelbart. Budesonidbehandlingen ska avbrytas omedelbart. Patienten ska bedömas och om nödvändigt ska alternativ behandling insättas.

Om en episod av akut dyspné inträffar, trots en väl inställd behandling, bör snabbverkande bronkdilaterande medel i inhalationsform användas och den medicinska behandlingen bör omprövas. Om adekvat kontroll av astmasymtomen inte uppnås trots maximal dos av inhalerade kortikosteroider, kan patienten behöva korttidsbehandling med systemiska kortikosteroider. I sådana fall är det nödvändigt att bibehålla kortikosteroidbehandling i inhalationsform samtidigt 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, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom 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 topiska kortikosteroider.

Oral candidiasis kan förekomma vid behandling med inhalerad kortikosteroid. För att minska risken för oral candidainfektion och heshet bör patienten efter varje doseringstillfälle skölja ur munnen grundligt eller borsta tänderna. Candidainfektioner i munhålan kan kräva behandling med lämplig antimykotika och hos vissa patienter kan behandlingen behöva avbrytas (se avsnitt 4.2).

Förvärrade kliniska astmasymtom kan bero på akuta bakteriella luftvägsinfektioner och behandling med lämpligt antibiotikum kan krävas. Dessa patienter kan behöva öka dosen inhalerat budesonid och en korttidskur med orala kortikosteroider kan behövas. Ett snabbverkande bronkdilaterande läkemedel i inhalationsform bör användas som "räddningsmedicin" för att lindra akuta astmasymtom.

Behandlingen av patienter med aktiv och inaktiv lungtuberkulos kräver särskild försiktighet samt adekvat specifik terapeutisk kontroll, innan behandling med Budesonid Easyhaler påbörjas. Även patienter med svamp- eller virusinfektion eller andra infektioner i luftvägarna kräver noggrann övervakning och särskild försiktighet. Budesonid Easyhaler bör endast användas om dessa patienter även får adekvat behandling mot infektionen.

Hos patienter med stora mängder muköst sekret i luftvägarna, kan en kortvarig kur med orala kortikosteroider vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider genom att orsaka lägre eliminationshastighet och högre systemisk exponering. Systemeffekter kan då eventuellt uppkomma och därför bör HPA-axelns funktion kontrolleras regelbundet hos dessa patienter.

Samtidig behandling med ketokonazol, HIV proteashämmare, och andra potenta CYP3A-hämmare bör undvikas. Om detta inte är möjligt ska tidsintervallet mellan administrering av de interagerande läkemedlen vara så långt som möjligt (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein och kan därför orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrisk population

Regelbunden långdtkontroll rekommenderas hos barn som långtidsbehandlas med inhalede kortikosteroider. Om tillväxten hämmas, bör behandlingen ses över med målet att om möjligt reducera dosen inhaled kortikosteroid till lägsta effektiva dos med bibehållen astmakontroll. Dessutom bör remittering av patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av budesonid sker framförallt via CYP3A4. Hämmare av detta enzym t ex itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, ciklosporin, etinylöstradiol, kobicistat och troleandomycin kan därför flerfaldigt öka den systemiska exponeringen av budesonid (se avsnitt 4.4).

Detta har liten klinisk betydelse vid korttidsbehandling (1–2 veckor), men bör tas i beaktande vid långtidsbehandling.

Samtidig behandling med läkemedel som innehåller 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.

Sedan det inte finns data som stödjer en dosrekommendation, bör kombinationen av budesonid och CYP3A4-hämmare undvikas. Om detta inte är möjligt bör perioden mellan behandlingar vara så lång som möjligt och även reducerad budesoniddos kan övervägas.

Begränsad data för denna interaktion för hög dos av inhaled budesonid indikerar att en markant ökning i plasmanivå (i genomsnitt en fyrfaldig ökning) kan inträffa om itrakonazol (200 mg en gång dagligen) administreras samtidigt med inhaled budesonid (engångsdos på 1 000 mikrog). Ökad plasmakoncentration och ökad effekt av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlas med östrogen och steroider i preventivt syfte, men ingen effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av orala preventivmedel i lågdos.

Eftersom funktionen av binjurebarken kan vara nedsatt kan ett ACTH-stimulationstest för diagnos av nedsatt hypofysfunktion eventuellt ge ett felaktigt resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

De flesta resultaten från prospektiva epidemiologiska studier och världsomfattande data från efter marknadsintroduktion påvisar ingen ökad risk för biverkningar på fostret eller det nyfödda barnet, vid

användning av inhalerad budesonid under graviditeten. Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en tillräcklig astmabehandling under graviditeten. I likhet med andra läkemedel som ges under graviditeten bör nyttan av administrering av budesonid för modern vägas mot riskerna för fostret. Lägsta effektiva budesoniddos som behövs för att bibehålla adekvat astmakontroll ska användas.

Djurstudier har visat att glukokortikosteroider inducerar missbildningar (se avsnitt 5.3). Detta är sannolikt inte relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och bestående förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmittoromsättning och beteende, vid exponering lägre än det teratogena dosintervallet.

Amning

Budesonid passerar över i bröstmjölken. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock ingen effekt på det ammande barnet. Budesonid kan användas vid amning.

Underhållsbehandling med inhalerad budesonid (200 eller 400 mikrog två gånger dagligen) hos ammande kvinnor med astma visade obetydlig systemisk exponering av budesonid hos ammade spädbarn.

I en farmakokinetisk studie var den uppskattade dagliga dosen hos spädbarn 0,3 % av moderns dagliga dos för bägge dosnivåer, och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades till 1/600 av koncentrationen som observerades i moderns plasma, förutsatt fullständig biotillgänglighet hos spädbarnet. Alla budesonidkoncentrationer i plasmaprover från spädbarn var under gränsen för kvantifiering.

Baserad på data från inhalerad budesonid och det faktum att budesonid har linjär farmakokinetik inom det terapeutiska dosintervallet efter nasal, oral och rektal administration, vid terapeutiska doser av budesonid, förväntas exponeringen till det ammande barnet vara låg.

Budesonid i inhalationsform ska endast övervägas till ammande kvinnor, om den förväntade nyttan för modern är större än eventuell risk för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Möjliga biverkningar är ordnade efter systemorganklass och frekvens.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	candida-infektion i munhåla och svalg				

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner (inkluderande klåda, kontakteksem, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion)		
Endokrina systemet			hypokortisolism, hyperkortisolism, tecken och symtom på systemiska effekter av kortikosteroid, inkluderande nedsatt binjurebarkfunktion och tillväxthämning*		
Psykiska störningar		oro**, depression**	beteendeförändringar (främst hos barn), rastlöshet, nervositet		psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, aggression, irritabilitet, psykoser,
Ögon		katarakt***, dimsyn (se även avsnitt 4.4)		glaukom	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hosta, halsirritation		heshet, dysfoni, bronkospasm (se avsnitt 4.4)		
Magtarmkanalen	svårigheter att svälja				
Hud och subkutan vävnad			hudutslag, erytem, blåmärken		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskel-spasm		minskad bentäthet	
Nervsystemet		tremor			

Behandling med budesonid i inhalationsform kan orsaka candidainfektion i munhåla och svalg. Erfarenhet har visat att candidainfektion uppkommer mer sällan när inhalationen tas före måltid och/eller när munnen sköljs efter inhalation. I de flesta fall kan detta tillstånd behandlas med lokal antimykotikabehandling utan att behandlingen med inhalerat budesonid avslutas.

I vissa fall kan tecken eller symptom på systemiska glukokortikosteroid biverkningar förekomma vid inhalation av glukosteroider, förmodligen beroende på dos, behandlingstid, samtidig och tidigare kortikosteroid exponering och individuell känslighet. Dessa kan innefatta hämning av binjurens funktion, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad benmineralitet, katarakt och glaukom samt infektionskänslighet. Stressanpassningsförmågan kan försämrats. Uppkomst av beskrivna systemeffekter är dock mycket mindre sannolikt med budesonid i inhalationsform än med orala kortikosteroider.

**Pediatrisk population*

På grund av risk för tillväxthämning i den pediatrika populationen ska längden kontrolleras som beskrivet i avsnitt 4.4.

** Kliniska prövningar med 13 119 patienter behandlade med inhalerad budesonid och 7 278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av oro var 0,52 % för behandling med inhalerad budesonid och 0,63 % för placebo; för depression var 0,67 % för behandlade med inhalerad budesonid och 1,15 % för placebo.

*** I placebokontrollerade studier var katarakt ovanligt rapporterade i placebogruppen.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoseringsymtom

Akut toxicitet av budesonid är låg. Kronisk överdosering kan ge systemiska glukokortikoideffekter såsom ökad infektionskänslighet, hyperkortisolism och hämning av binjurefunktionen. Binjurebarksatrofi kan uppkomma och stressanpassningsförmågan kan försämrats.

Behandling av överdos

Vid akut överdosering, till och med vid överdrivna doser. Förväntas inga kliniska problem. Behandlingen med inhalerat budesonid bör bibehållas med den rekommenderade dosen för att hålla astman under kontroll. HPA-axelns funktion återställs inom några dagar.

I stressituationer kan det vara nödvändigt att administrera kortikosteroider som en försiktighetsåtgärd (t.ex. höga doser hydrokortison). Patienter med binjurebarksatrofi betraktas som steroidberoende och måste ställas in på adekvat underhållsbehandling med systemisk kortikosteroid tills tillståndet har stabiliserats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, glukokortikoider. ATC-kod: R03BA02.

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Topikal antiinflammatorisk effekt

Den exakta verkningsmekanismen för kortikosteroider vid behandling av astma är inte klarlagd. Antiinflammatoriska egenskaper såsom hämning av frisättningen av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierat immunsvar är sannolikt av betydelse.

Insättande av effekt

Efter oral inhalation av en singeldos budesonid med pulverinhalator förbättras lungfunktionen inom några timmar. Efter terapeutisk användning av oral inhalation av budesonid med pulverinhalator har förbättring av lungfunktionen påvisats inom två dagar efter påbörjad behandling. Emellertid uppnås maximal behandlingseffekt kanske inte förrän efter fyra veckor.

Reaktivitet i luftvägarna

Budesonid har också påvisats minska reaktiviteten för histamin och metakolin hos hyperreaktiva patienter.

Ansträngningsutlöst astma

Inhalationsbehandling med budesonid har effektivt använts för att förebygga ansträngningsutlöst astma.

HPA-axelns funktion

En studie med Budesonid Easyhaler på friska frivilliga har visat en dosrelaterad effekt på kortisol i plasma och urin. Vid rekommenderade doser orsakar budesonid en mindre effekt på binjurarnas funktion än prednisolon 10 mg, vilket visats vid provtagning av ACTH.

Pediatrisk population

Begränsade data från långtidsstudier visar att de flesta barn och ungdomar som inhalationsbehandlas med budesonid slutligen uppnår sin beräknade längd som vuxna. Initialt har dock en smärre övergående reduktion av tillväxten (ungefär en centimeter) observerats. Detta uppträder i allmänhet under det första behandlingsåret (se avsnitt 4.4).

Utvärdering med spaltlampa utfördes hos 157 barn (5–16 år) som behandlats med en genomsnittlig daglig dos på 504 mikrog i 3–6 år. Resultaten jämfördes med 111 åldersmatchade barn med astma. Inhalerad budesonid var inte associerad med en ökad förekomst av bakre subkapsulär katarakt.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Budesonid Easyhalers aktivitet beror på den aktiva moderssubstansen, budesonid, som är en blandning av två enantiomerer (22R och 22S). I undersökningar av glukokortikoid-receptoraffinitet är 22R-formen dubbelt så aktiv som 22S-enantiomeren. Dessa två former av budesonid omvandlas inte till varandra. Den terminala halveringstiden är densamma för båda enantiomererna (2–3 timmar). Hos astmatiker når ungefär 15–25 % av den inhalede budesoniddosen från Easyhaler lungorna. Den största fraktionen av den inhalede dosen stannar kvar i orofarynx och sväljs ner om inte munnen sköljs ur.

Absorption

Efter oral administrering av budesonid, uppnås maximal plasmakoncentration inom 1–2 timmar och den absoluta systemiska tillgängligheten är 6–13 %. I plasma är 85–95 % av budesonid proteinbundet. Efter inhalation uppnås däremot maximal plasmakoncentration efter cirka 30 minuter. Det mesta av det budesonid som når lungorna absorberas systemiskt.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på cirka 3 l/kg. Genomsnittlig plasmaproteinbindning 85–90 %.

Metabolism och eliminering

Budesonid elimineras huvudsakligen genom metabolism. Budesonid metaboliseras snabbt och omfattande till två huvudmetaboliter i levern av cytokrom P4503A4. Dessa metaboliters

glukokortikoida aktivitet *in vitro* är mindre än 1 % av moderssubstansens aktivitet. Försumbar metabolisk inaktivering har observerats i humana lung- och serumpreparationer. Budesonid elimineras i urin och feces som konjugerade och icke-konjugerade metaboliter.

Linjäritet

Kinetiken för budesonid är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Pediatrik population

Budesonid har ett systemiskt clearance på ca 0,5 l/min hos 4–6 år gamla barn med astma. Per kg kroppsvikt, är clearance ungefär 50 % större hos barn än hos vuxna. Den terminala halveringstiden av budesonid efter inhalation är cirka 2,3 timmar hos barn med astma. Detta är ungefär samma som hos friska vuxna.

Särskilda patientgrupper

Budesonidexponeringen kan vara förhöjd hos patienter med leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier med budesonid avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider såsom budesonid visats inducera missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller små mängder av mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 3 år.

Bruten laminatpåse: 6 månader. Förvaras vid högst 30 °C och i skydd mot fukt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Obruten förpackning

Förvaras i originalförpackningen.

För förvaringsanvisningar av bruten förpackning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Multidos-pulverinhalatorn består av sju plastdelar och en rostfri stålfjäder. Plastmaterialet i inhalatorn är: inhalatorns överdel – polyester; inhalatorns nedre ytterhölje till bulkkammaren – LDPE; bulkkammare – polykarbonat; räkneverk – acetal; munstycke – styrenbutadien; skyddshuv – polypropen. Fodralets plastmaterial är polypropen och termoplastisk elastomer. Inhalatorn är förseglad i en laminatpåse (PET, Al och PE) och förpackad med eller utan fodral i en papperskartong.

Förpackningar

Budesonid Easyhaler 400 mikrog/dos inhalationspulver:

- 100 doser + fodral
- 100 doser
- 2 x 100 doser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19051

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 juli 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 12 januari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.9.2020