

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonide Teva 0,25 mg/ml sumutinsuspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 0,5 mg budesonidia (0,25 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja 6 kuukauden - 12 vuoden ikäisille lapsille.

##### *Astma*

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu keuhkoastman hoitoon, kun inhalaatiosumute tai inhalaatiojauhe ei tehoa tai sitä ei voida käyttää.

##### *Kurkunpäättulehdus*

Hyvin vakava, sairaalahoitoa edellyttävä kurkunpäättulehdus (*laryngitis subglottica*).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### **Annostus**

##### *Pediatriset potilaat*

Budesonide Teva sumutinsuspension turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla sumutinsuspension käytöstä alle 6 kuukauden ikäisten lasten indikaation hoidossa.

##### **Antotapa**

Inhalaatioon.

## **Varotoimet ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa**

**Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu käytettäväksi inhalaationa. Osittain käytettyä, avattua tai vaurioitunutta ampullia ei saa käyttää.**

Budesonide Teva sumutinsuspensio annetaan sopivalla lääkesumuttimella. Potilaan keuhkoihin pääsevän annoksen osuus vaihtelee käytetystä lääkesumuttimesta riippuen. Sumutusaika ja potilaan saama annos riippuvat laitteen virtausnopeudesta sekä lääkesumuttimen kammion koosta ja täyttötilavuudesta. Budesonide Tevan annossa tulisi käyttää virtausnopeutta 6–8 litraa minuutissa. Useimpia lääkesumuttimia käytettäessä sopiva täyttötilavuus on 2–4 ml.

Suun ja nielun hiivasienitulehdusriskin minimoimiseksi potilasta on ohjeistettava huuhtelemaan suunsa vedellä jokaisen inhalaatiokerran jälkeen. Jos annostelussa käytetään kasvomaskia, on kasvojen ihoärsytyksen ehkäisemiseksi tärkeä opastaa potilasta/hoitajaa pesemään myös kasvot vedellä inhalaation jälkeen.

### Astma

Budesonidia sisältävä inhalaatiohoito voi korvata oraalisen glukokortikosteroidihoidon tai mahdollistaa glukokortikosteroidiannoksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä edelleen yhtä hyvänä kuin aiemmin. Siirtyminen suun kautta otettavasta steroidihoidosta inhaloitavaan budesonidiin on aloitettava tilanteessa, jolloin potilaan sairaus on suhteellisen stabiilissa vaiheessa. Tällöin hoito aloitetaan isolla inhaloitavalla budesonidiannoksella, jota annetaan yhdessä jo aiemmin käytetyn oraalisien steroidiannoksen kanssa noin 10 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen suun kautta otettavan lääkityksen annostusta lähdetään asteittain vähentämään (esim. 2,5 mg prednisolonia tai vastaava annos muuta glukokortikoidia joka kuukausi) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Useissa tapauksissa on mahdollista kokonaan korvata oraalinen steroidi inhaloitavalla budesonidilla. Katso lisätietoja kortikosteroidihoidon lopettamisesta kohdasta 4.4.

### **Hoidon aloitus**

Hoitoa aloitettaessa, vaikeiden astmajaksojen aikana ja kun oraalisien glukokortikosteroidien annosta pienennetään tai glukokortikosteroidien käyttö lopetetaan, Budesonide Teva sumutinsuspension suositusannos on:

*Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) ja yli 12-vuotiaat:*

Tavallisesti 0,5–2,0 mg vuorokaudessa. Hyvin vaikeissa tapauksissa annosta voidaan edelleen suurentaa.

*Lapset (6 kk - 12 vuotta):*

0,25–1 mg vuorokaudessa. Jos potilas saa ylläpitohoitona oraalisia steroideja, voidaan harkita aloitusannoksen suurentamista 2,0 mg:aan vuorokaudessa.

**Lasten tulee käyttää Budesonide Teva sumutinsuspensiota aikuisen valvonnassa. Inhalointi suoritetaan pystyasennossa.**

### **Ylläpitoannos**

Ylläpitoannos sovitetaan yksilöllisesti potilaan tarpeiden mukaisesti ottaen huomioon taudin vaikeusasteen ja kliinisen vasteen. Kun terapeuttinen teho saavutetaan, annosta lasketaan pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

*Aikuiset (myös iäkkäät potilaat ja nuoret):*

0,5–2,0 mg vuorokaudessa. Hyvin vaikeissa tapauksissa annosta voidaan edelleen suurentaa.

*Lapset (6 kk - 12 vuotta):*

0,25–1,0 mg vuorokaudessa.

### **Kerran päivässä anto**

Lääkkeen ottamista kerran päivässä voidaan harkita lapsille ja aikuisille, joiden astma on lievää tai keskivaikeaa ja se on hyvin hallinnassa. Ylläpitoannos on 0,25–1,0 mg Budesonide Teva sumutinsuspensiota

vuorokaudessa. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa potilaille, jotka eivät saa kortikosteroidihoitoa ja joiden astma on hyvin hallinnassa inhaloitavilla steroideilla. Annos voidaan antaa joko aamulla tai illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee annosta suurentaa ottamalla lääkeannos kahdesti vuorokaudessa.

### Kurkunpää tulehdus

Kurkunpää tulehdusta sairastavien vauvojen ja lasten tavanomainen annos on 2 mg sumuttimen avulla annettavaa budesonidia. Lääke annetaan kerta-annoksena tai kahtena 1 mg annoksena 30 minuutin välein. Anto voidaan toistaa 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kunnes kliininen tila paranee.

### Potilaat, jotka käyttävät oraalisia glukokortikosteroideja

Budesonide Teva sumutinsuspensio voi korvata oraalisen glukokortikosteroidin tai sallia annoksen pienentämisen ja astma pysyy hyvin hallinnassa. Lisätietoa oraalisen kortikosteroidin lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

Kun tarvitaan parempaa terapeutista vaikutusta, etenkin jos potilaalla ei ole runsasta limaneritystä hengitysteissä, suositellaan Budesonide Teva -annoksen suurentamista sen sijaan että hoitoon yhdistettäisiin oraalinen kortikosteroidi, koska systeemisten vaikutusten vaara on siten pienempi.

Taulukko suositusannoksista:

Annos	Budesonide Teva sumutinsuspensio 0,25 mg/ml
0,25 mg	1 ml*
0,5 mg	2 ml
0,75 mg	3 ml
1,0 mg	4 ml
1,5 mg	6 ml
2,0 mg	8 ml

\* Sekoitetaan 0,9-prosentista keittosuolaliuosta 2 ml:n tilavuuteen.

### **Annoksen jakaminen ja sekoitettavuus**

Budesonide Teva sumutinsuspensio voidaan sekoittaa 0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen sekä terbutaliini-, salbutamoli-, natriumkromoglikaatti- tai ipratropium-sumutinnesteisiin.

Kerta-annosampullien sisältö voidaan jakaa annoksen tarkentamista varten. Puolet ampullin sisällöstä tyhjennetään sumutinmittaan ja sekoitetaan 0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen. Ampullissa on merkkiviiva, joka osoittaa 1 ml:n tilavuutta, ja mittaruiskun käyttöä suositellaan.

### **Ohjeet Budesonide Teva sumutinsuspension oikeaan käyttöön**

Budesonide Teva sumutinsuspensio tulee antaa sopivan lääkesumuttimen avulla, kuten esimerkiksi jet-nebulisaattorilla (esim. Pari LC Jet Plus yhdessä Pari Master -kompressorin kanssa). Ultraäänisumuttimet eivät sovi tähän tarkoitukseen.

Budesonide Teva sumutinsuspensio annetaan lääkesumuttimella, joka on varustettu suukappaleella tai sopivalla kasvomaskilla. Lääkesumutin, jonka tilavuuden tulee olla 2-4 ml, tulee liittää ilmakompressoriin, josta saadaan riittävä ilmavirtaus (6-8 litraa/min). **Potilaalle tulee antaa ohjeet Budesonide Teva sumutinsuspension käyttöön. Lapsia ja heidän huoltajiaan tulee rohkaista ja opastaa käyttämään suukappaletta kasvomaskin sijaan.**

### **Käyttöohje:**

- Valmistele lääkesumutin valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- Irrota ampulli ampullilevystä kääntämällä ja vetämällä.
- Ravista ampullia kevyesti.

- Pidä ampulli pystyasennossa ja käännä kärki irti.
- Purista ampullin sisältö lääkesumuttimen kammioon.
- Budesonide Teva sumutinsuspensio on kerta-annosampulli. Siksi käyttämättä jäänyt lääkevalmiste on hävitettävä annon jälkeen ja lääkesumuttimen kammio pestävä ja kuivattava. Pese lääkesumuttimen kammio ja suukappale tai kasvomaski lämpimällä vedellä tai laimealla pesuaineella. Huuhtelee hyvin ja kuivaa kammio paineilmalla tai kompressorin avulla.
- Potilasta tulee neuvoa huuhtelemaan suunsa vedellä lääkeannoksen inhaloinnin jälkeen suun ja nielun hiivasieni-infektion estämiseksi.
- Potilasta tulee neuvoa huuhtelemaan kasvot vedellä kasvojen ihoärsytyksen estämiseksi kasvomaskin käytön yhteydessä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys budesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonide Teva sumutinsuspensio ei ole tarkoitettu akuuttien hengenahdistuskohtausten tai jatkuvien astma-kohtausten hoitoon. Tuolloin tarvitaan lyhytvaikutteista beeta-adrenoseptoriagonistia ja muita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä.

#### Potilaat, jotka eivät ole saaneet steroideja pitkään:

Terapeuttinen vaikutus saavutetaan yleensä 10 vuorokauden kuluessa. Jos potilaalle tulee hyvin runsasta hengitysteiden limaneritystä, lyhytaikainen hoito (noin 2 viikkoa) oraalilla kortikosteroideilla voi olla tarpeen. Oraalisen lääkehoidon jälkeen pelkkä Budesonide Teva sumutinsuspensio on yleensä riittävä hoito.

#### Steroidiriippuvaiset potilaat:

Katso kohta 4.2 potilaan siirtämisestä oraalisesta kortikosteroidihoidosta inhalaatiohoitoon.

Siirtymävaiheessa olevat potilaat, joilla lisämunuaisten toiminta on heikentynyt, saattavat tarvita täydentävää systeemistä kortikosteroidihoitoa stressitilanteissa, esim. leikkausten, infektioiden tai pahentuneiden astma-kohtausten yhteydessä. Sama koskee myös potilaita, jotka ovat käyttäneet pitkään suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja. Näiden potilaiden lisämunuaisten toiminta voi olla heikentynyt, mikä voi johtaa kliinisesti merkitsevään lisämunuaisten vajaatoimintaan, ja he saattavat tarvita systeemistä kortikosteroidihoitoa stressitilanteissa.

Siirtyminen oraalisesta hoidosta inhaloitavaan budesonidiin saattaa aiheuttaa oireita, jotka aiempi systeeminen kortikosteroidihoito on peittänyt, esim. allergian ja artriitin oireet, kuten nuha, ekseema tai lihas- ja nivelkipu. Näille potilaille annetaan lisänä oireenmukaista hoitoa. Glukokortikosteroidin vaikutuksen puuttumista tulee epäillä, jos potilaalla esiintyy väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua, mikä on harvinaista. Näissä tapauksissa oraalisen glukokortikosteroidin annosta täytyy joskus tilapäisesti suurentaa.

Kuten muukin inhalaatiohoito, saattaa inhaloitava budesonidi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, mikä ilmenee äkillisenä hengityksen vinkumisena heti inhaloinnin jälkeen. Jos reaktio on vaikea, hoito on arvioitava uudelleen ja tarvittaessa korvattava muulla sopivalla hoidolla.

Jos potilas budesonidihoidosta huolimatta saa akuutin hengenahdistuskohtauksen, se on hoidettava nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä ja potilaan tilan uudelleen arviointia on harkittava. Jos inhaloitavien kortikosteroidien enimmäisannokset eivät riitä hallitsemaan astman oireita, potilas saattaa tarvita lyhytaikaista systeemistä kortikosteroidihoitoa. Tällöin ylläpitohoitoa inhaloitavalla kortikosteroidilla tulee jatkaa systeemisen kortikosteroidihoidon rinnalla.

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä inhalaatiohoidon yhteydessä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

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

Budesonide Teva sumutinsuspensiota ole tarkoitettu akuuttien astma-kohtauksien nopeaan lievittämiseen, vaan niihin käytetään inhaloitavaa lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa ainetta. Jos lyhytvaikutteinen bronkodilaatiohoito ei tehoa tai jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita, tulee hänen käännyä lääkärin puoleen. Tällaisessa tapauksessa tulee ottaa huomioon lisääntyneen lääkehoidon tarve, esim. inhaloidun budesonidin annosta lisätään tai hoitoon lisätään pitkävaikutteinen beeta-agonisti tai potilaalle aloitetaan oraalinen glukokortikosteroidikuuri.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon siten, että kortikosteroidien eliminaationopeus hidastuu ja systeeminen altistus kortikosteroideille lisääntyy. Näissä tilanteissa on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumiseen.

*In vivo* -tutkimusten mukaan oraalinen ketokonatsoli ja itrakonatsoli (tunnettuja CYP3A4:n estäjiä maksassa ja suolen limakalvoilla) suurentavat systeemistä altistusta budesonidille. Samanaikaista hoitoa ketokonatsolin, HIV-proteasaasin estäjien tai muiden potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, näiden lääkkeiden ja budesonidin antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä. Myös budesonidiannoksen pienentämistä tulee harkita.

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivisessa tai lepovaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi tai hengitysteissä oleva sieni- tai virusinfektio.

Lääkesumuttimen kammio on puhdistettava jokaisen käyttökerran jälkeen. Puhdista kammio ja suukappale tai kasvomaski kuumalla vedellä ja miedolla pesuaineella. Huuhtelee hyvin ja kuivaa puhdistetut osat kytkemällä sumutinkammio kompressoriin.

Suun hiivasieni-infektoriskin ja käheyden vähentämiseksi potilasta on neuvottava:

- huuhtelemaan suu vedellä jokaisen inhalaation jälkeen suun ja nielun sieni-infektioiden vähentämiseksi
- huuhtelemaan kasvot vedellä ihoärsytyksen estämiseksi kasvomaskin käytön jälkeen.

Suun hiivasieni-infektio voidaan hoitaa paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoitoa tarvitse keskeyttää (ks. lisäksi kohta 4.2).

### **Vaikutus kasvuun**

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa. Jos kasvu hidastuu, tulee hoitoannosta mahdollisuuksien mukaan pienentää, kunnes saavutetaan pienin annos, jolla astmaoireet saadaan tehokkaasti hallituksi. Lisäksi tulisi harkita potilaan ohjaamista lasten keuhkosairauksiin perehtyneelle erikoislääkärille.

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

Budesonidin metaboliaa katalysoivat pääasiassa CYP3A4-entsyymit. Näiden estäjät (inhibiittorit), kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri ja sakinaviiri), voivat siten lisätä systeemistä altistumista budesonidille moninkertaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska tietoja sopivien annossuositusten antamiseksi ei ole, on edellä mainitun kaltaisten yhdistelmien käyttöä vältettävä. Ellei yhdistelmältä voida välttyä, on eri lääkitysten välissä pidettävä mahdollisimman pitkät tauot. Lisäksi voidaan harkita budesonidiannoksen pienentämistä.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Mahdollisesti heikentyneen lisämunuaistoiminnan vuoksi aivolisäkkeen vajaatoiminnan selvittämiseksi tehty ACTH-koe voi antaa väärän positiivisen tuloksen (alhaiset arvot).

Rajalliset tiedot tästä suuriannoksiseen budesonidi-inhalaatiohoitoon liittyvästä interaktiosta viittaavat siihen, että pitoisuudet plasmassa saattavat nousta merkittävästi (keskimäärin nelinkertaisiksi), jos 200 mg itrakonatsolia kerran vuorokaudessa annetaan samanaikaisesti budesonidi-inhalaation (1000 mikrogramman kerta-annos) kanssa.

Kohonneita kortikosteroidipitoisuuksia plasmassa ja tehostunutta vaikutusta on todettu naisilla, jotka ovat samaan aikaan käyttäneet kortikosteroideja ja estrogeenia tai ehkäisyyn tarkoitettuja steroideja. Budesonidin ja samanaikaisesti otettujen, pieniannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien välillä ei kuitenkaan ole todettu interaktioita.

Muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten erytromysiini ja klaritromysiini voivat myös suurentaa budesonidin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi. Simetidiinin samanaikainen anto voi aiheuttaa vähäistä, mutta yleensä kliinisesti merkityksettömää plasman budesonidipitoisuuden suurenemista.

Lisämunuaisten toimintaa lamaava vaikutus on additiivinen, jos samanaikaisesti käytetään systeemisesti tai nenään annettavia steroideja.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Useimmat prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tulokset ja maailmanlaajuinen markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus eivät osoita suurentunutta sikiöön tai vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä, kun inhaloitua budesonidia on käytetty raskauden aikana. Asianmukaisen astmahoidon jatkaminen koko raskauden ajan on tärkeää sekä sikiölle että odottavalle äidille. Kuten kaikkien muidenkin raskauden aikana käytettävien lääkkeiden osalta, budesonidihoidon edut äidille on aina punnittava sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä vastaan.

##### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Terapeuttisia budesonidiannoksia käytettäessä on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta imetettävänä olevaan lapseen. Budesonidia voi käyttää imetyksen aikana.

Astmaa sairastavien imettävien äitien ylläpitohoito inhaloidulla budesonidilla (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa) aikaansaa merkityksettömän systeemisen budesonidialtistuksen imetettävänä oleville lapsille.

Eräissä farmakokineettisissä tutkimuksissa lasten saamat annokset olivat molempia edellä mainittuja annoksia käytettäessä arviolta 0,3 % äitien vuorokausiannoksista. Keskimääräisen pitoisuuden lasten plasmassa arvioitiin olevan 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen että lapsen nielemän budesonidin hyötöosuus olisi 100 %. Budesonidipitoisuudet lasten plasmanäytteissä jäivät alle määrittämissä.

Inhaloidulla budesonidilla kertyneen tiedon ja budesonidin (terapeuttisella annosalueella) lineaaristen farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella imetettävänä olevan lapsen altistumisen oletetaan jäävän vähäiseksi, kun lääkettä annetaan nenään, inhaloituna, suun kautta tai rektaalisesti.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Budesonide Teva sumutinsuspensiolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittatapahtumat on lueteltu alla elinluokan, oireiden ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset (1/10), yleiset (1/100, <1/10), melko harvinaiset (1/1000, <1/100), harvinaiset (1/10 000, <1/1000) ja hyvin harvinaiset (<1/10 000) mukaan lukien yksittäiset raportit.

elinluokka	oireet	esiintymistiheys
infektiot	<i>Candida</i> -infektiot nielussa	yleinen
immuunijärjestelmä	välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet*, mukaan lukien ihottumat, kosketusihottuma, nokkosihottuma, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot	harvinainen
umpieritys	systeemisten kortikosteroidivaikutusten merkit ja oireet, kuten lisämunuaisen toiminnan heikentyminen ja kasvun hidastuminen**	harvinainen
psykykkiset häiriöt	ahdistuneisuus, masennus	melko harvinainen
	levottomuus, hermostuneisuus, käytökseen liittyvät muutokset (etenkin lapsilla)	harvinainen
	unihäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, aggressiivisuus	tuntematon
hermosto	vapina	melko harvinainen
silmit	kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	melko harvinainen
	glaukooma	tuntematon
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä, kurkun ärsytys	yleinen
	bronkospasmi, ääntöhäiriö (dysfonia), käheys	harvinainen

iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	harvinainen
luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristus	melko harvinainen

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

\*\* ks. alla oleva kohta ”Pediatriiset potilaat”

### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Budesonidi voi aiheuttaa suunielun kandidoosia. Potilaalle tulee kertoa, että sitä esiintyy harvemmin, jos lääke inhaloidaan ennen ateriaa ja/tai jos suu huuhdellaan inhalaation jälkeen. Suunielun kandidoosi paranee paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoitoa tarvitse keskeyttää.

Yskää voidaan estää inhaloimalla  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistia 5–10 minuuttia ennen Budesonide Teva sumutinsuspensiota.

Stressinsietokyky voi heikentyä (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyyksireaktion merkinä on joissakin tapauksissa esiintynyt kasvojen ihoärsytystä, kun lääkkeen annostelussa on käytetty kasvomaskilla varustettua nebulisaattoria. Kasvojen ihoärsytyksen välttämiseksi iho on huuhdeltava vedellä inhalaatiomaskin käytön jälkeen.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kaihia on raportoitu melko harvinaisesti myös lumelääkeryhmän potilailla.

Yhdistetyt tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa 13 119 potilasta sai inhaloitavaa budesonidia ja 7 278 potilasta sai lumelääkettä, osoittavat ahdistuneisuutta ilmenneen 0,52 %:lla budesonidia saaneista potilaista ja 0,65 %:lla lumelääkettä saaneista. Vastaavat luvut masennuksen osalta olivat 0,67 % inhaloidulla budesonidilla ja 1,15 % lumelääkkeellä.

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

### Pediatriiset potilaat

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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

Budesonide Teva sumutinsuspensio sisältää 0,1 mg dinatriumedetaattia 1 millilitrassa suspensiota. Dinatriumedetaatin on todettu aiheuttavan bronkokonstriktiota yli 1,2 mg/ml -pitoisuuksin.

Akuutin budesonidiyliannostuksen ei pitäisi aiheuttaa kliinisiä ongelmia suurillakaan annoksilla.

### Hoito

Akuutti yliannostus:

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

Krooninen yliannostus:

Potilasta hoidetaan steroidiriippuvaisena ja siirretään saamaan sopivaa ylläpitoannosta systeemistä steroidia, esim. prednisolonia. Kun tila on vakaa, potilas voi jatkaa inhaloitavan budesonidin käyttöä suositellulla annoksella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, glukokortikoidit, ATC-koodi: RO3 BA02

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

#### Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus

Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismia astman hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto ovat luultavasti merkitseviä.

Astmapotilaille suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tuotettiin inhaloidulla ja niellyllä budesonidilla sama systeeminen hyötyosuus, todettiin kliinisesti merkitsevä osoitus tehosta vain inhaloidulla budesonidilla. Tavanomaisilla annoksilla inhaloidun budesonidin terapeuttisen tehon todettiin siten suurelta osin johtuvan sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Provokaatiotutkimuksessa, jossa annettiin esihoidona budesonidia neljän viikon ajan, todettiin sekä välittömän että viivästyneen allergisen reaktion aiheuttaman bronkiaalisen konstriktion vähentymistä.

#### Vaikutuksen alkaminen

Yhden suun kautta jauheinhalaattorin avulla inhaloidun budesonidiannoksen jälkeen keuhkojen toiminta helpottuu muutamassa tunnissa. Jauheinhalaattorin avulla suun kautta inhaloitavaa budesonidia käytettäessä keuhkojen toiminnan on osoitettu paranevan kahden päivän kuluessa hoidon aloituksesta, mutta paras mahdollinen hyöty saavutetaan mahdollisesti vasta neljän viikon kuluttua.

#### Hengitysteiden reaktiivisuus

Budesonidin on osoitettu vähentävän hengitysteiden reaktiivisuutta histamiinille ja metakoliinille potilailla, joilla on hyperaktiiviset hengitystiet.

#### Rasitusastma

Inhaloidun budesonidin on osoitettu estävän tehokkaasti rasitusastmaa.

## Kasvu

Pitkäaikaistutkimuksista peräisin olevaa tietoa on vähän, mutta useimmat inhaloitavalla budesonidilla hoidetut lapset ja nuoret saavuttavat ilmeisesti aikuisiän tavoitepituutensa. Hoidon alussa on kuitenkin havaittu kasvun tilapäistä hidastumista (noin 1 cm). Hidastuminen tapahtuu yleensä ensimmäisenä hoitovuotena (ks. kohta 4.4).

## Vaikutukset kortisolipitoisuuteen plasmassa

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa tutkimuksissa budesonidilla on todettu annosriippuvainen vaikutus kortisolipitoisuuksiin sekä plasmassa että virtsassa. Suositelluin annoksin budesonidin vaikutus lisämunaisten toimintaan on merkittävästi vähäisempi kuin 10 mg:n prednisoloniannosten vastaava vaikutus (osoitettu ACTH-kokeilla).

## Pediatriset potilaat

### *Kliiniset tiedot: Astma*

Budesonidia sisältävän sumutinsuspension tehoa on arvioitu suuressa määrässä kliinisiä tutkimuksia. Näissä tutkimuksissa budesonidi on osoittautunut tehokkaaksi pitkäaikaisen astman tulehduksen estohoidossa (annosteltuna kerran tai kaksi päivässä) sekä aikuisilla että lapsilla.

### *Kliiniset tiedot: Kurkunpääntulehdus*

Budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota on verrattu lumelääkkeeseen useissa eri kurkunpääntulehdusta koskevissa pediatrisissa tutkimuksissa. Alla on joitakin edustavia esimerkkejä tutkimuksista, joissa arvioitiin budesonidia sisältävän sumutinsuspension käyttöä lasten kurkunpääntulehduksen hoidossa.

### *Lääkkeen teho lasten lievän tai keskivaikean kurkunpääntulehduksen hoidossa*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus suoritettiin 87:llä sairaalahoitoon kliinisesti todetun kurkunpääntulehduksen vuoksi otetuilla lapsipotilailla (iältään 7 kk–9 v) sen selvittämiseksi, parantaako budesonidia sisältävä sumutinsuspensio kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavia pisteitä tai lyhentääkö se sairaalahoidon kestoa. Tutkimuksessa lapsille annettiin joko 2 mg:n budesonidi- tai lumelääkealoitusannos, jonka jälkeen lapset saivat joko 1 mg:n budesonidia tai lumelääkettä 12 tunnin välein. Budesonidin todettiin parantaneen kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavia pisteitä tilastollisesti merkittävästi sekä 12, 24 että 2 tunnin kuluttua potilailla, joiden pisteet lähtötasossa olivat yli 3. Lisäksi sairaalahoidon kesto lyheni 33 %.

### *Lääkkeen teho lasten keskivaikean tai vaikean kurkunpääntulehduksen hoidossa*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus budesonidia sisältävän sumutinsuspension ja lumelääkkeen tehon vertailemiseksi suoritettiin 83:lla sairaalahoitoon kurkunpääntulehduksen vuoksi otetulla lapsella (iältään 6 kk–8 v). Tutkimuksessa potilaat saivat joko 2 mg budesonidia tai lumelääkettä 12 tunnin välein, enintään 36 tunnin ajan tai kunnes heidät kotiutettiin sairaalasta. Kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavat pisteet arvioitiin 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Kahden tunnin kohdalla kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavien pisteiden paraneminen oli samaa luokkaa budesonidi- ja lumelääkeryhmissä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Kuuden tunnin kohdalla budesonidia saaneen ryhmän kurkunpääntulehduksen oireita kuvaavat pisteet olivat tilastollisesti merkittävästi parantuneet verrattuna lumelääkeryhmään. Tämä parannus suhteessa lumelääkeryhmään oli yhtä selkeä myös 12 ja 24 tunnin kuluttua.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Aikuisilla ihmisillä jet-tyyppisellä sumuttimella annetun budesonidin aikaansaama systeeminen altistus on noin 15 % nominaalisesta annoksesta ja 40–70 % potilaalle laitteesta vapautuneesta annoksesta. Hyvin pieni osuus systeemisestä altistuksesta on peräisin niellystä lääkeaineesta. Huippupitoisuus plasmassa, joka

saavutetaan noin 10–30 minuutin kuluttua sumutinsuspension annon aloittamisesta, on noin 4 nmol/l yhden 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

#### Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Budesonidi sitoutuu plasman proteiineihin noin 85–90 %:sti.

#### Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90 %) ensikierron metabolian maksassa. Ensikierron metaboliassa syntyvien metaboliittien glukokortikosteroidinen aktiivisuus on vähäinen. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin, glukokortikosteroidinen aktiivisuus on alle 1 % budesonidin vastaavasta aktiivisuudesta. Budesonidin metabolia välittyy pääosin CYP3A:n kautta, eli yhden sytokromi P450 -perheeseen kuuluvan alaryhmän kautta.

#### Eliminaatio

Budesonidin metaboliitit erittyvät sellaisenaan tai konjugoituneessa olomuodossa pääosin munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole havaittu virtsasta. Terveillä aikuisilla budesonidin systeeminen puhdistuma on nopea (noin 1,2 l/min), ja terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen on keskimäärin 2–3 tuntia.

#### Lineaarisuus

Kliinisesti relevanteilla annoksilla budesonidin kinetiikka on lineaarinen suhteessa annoskoko.

Eräessä tutkimuksessa 100 mg:n ketokonatsoliannokset kahdesti päivässä suurensivat samanaikaisesti suun kautta otetun budesonidin (10 mg:n kerta-annos) pitoisuutta keskimäärin 7,8-kertaisesti. Vastaavat tiedot mahdollisista interaktioista inhaloidun budesonidin kanssa puuttuvat, mutta merkittävästi suurentuneet pitoisuudet plasmassa ovat odotettavissa.

#### Pediatriset potilaat

4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min. Kun puhdistuma lasketaan painokiloa kohden, lasten puhdistumanopeus on noin 50 % suurempi kuin aikuisten. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavilla lapsilla on noin 2,3 tuntia. Tämä arvo vastaa suunnilleen terveillä aikuisilla todettua puoliintumisaikaa. Annettaessa budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota jet-tyyppisellä lääkesumuttimella (Pari LC Jet Plus, Pari Master -kompressorilla) 4–6-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille, budesonidin systeeminen hyötyosuus on noin 6 % nominaalisesta annoksesta ja 26 % potilaalle laitteesta vapautuneesta annoksesta. Systeeminen hyötyosuus lapsilla on noin puolet terveillä aikuisilla todetusta hyötyosuudesta.

4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla 1 mg:n annoksen jälkeen saavutettava huippupitoisuus plasmassa (joka saavutetaan noin 20 minuutin kuluttua sumutinsuspension annon aloittamisesta) on noin 2,4 nmol/l. 1 mg:n lääkesumuttimella annetun budesonidikerta-annoksen aikaansaama budesonidialtistus ( $C_{max}$  ja AUC) 4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla on suunnilleen sama kuin terveillä aikuisilla samalla lääkesumutinsysteemillä ja samalla annoksella aikaansaatu altistus.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Budesonidin akuutti toksisuus on vähäinen ja samaa luokkaa kuin muillakin glukokortikosteroideilla, kuten beklometasonidipropionatilla ja fluokinoloniaasetonidilla.

Subakuutit ja pitkäaikaiset toksisuustutkimukset osoittavat budesonidilla olevan samankaltaisia tai lievempiä systeemivaikutuksia, kuten painonlasku sekä imukudosten ja lisämunuaiskuoren surkastumista, kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Aivogliomien lisääntymistä, jota tavattiin urosrotilla suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa, ei enää todettu uusintatutkimuksessa. Gliomien esiintyminen oli sama kaikissa aktiivilääkettä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) saaneissa ryhmissä sekä verrokkiryhmissä.

Urosrotilla ensimmäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa tavattuja maksamuutoksia (primaarisia maksasolukasvaimia) esiintyi myös uusintatutkimuksessa sekä budesonidilla että vertailluilla glukokortikosteroideilla. Nämä johtuvat mitä todennäköisimmin reseptorivaikutuksesta ja ovat lajille ominaisia.

Kliinisen kokemuksen mukaan ei budesonidi eivätkä muut glukokortikosteroidit aiheuta aivogliomia tai primaarisia maksasolukasvaimia ihmiselle.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on kortikosteroidien, kuten budesonidin, osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden vaikutusten esiintymistä ihmisellä pidetään epätodennäköisenä 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, glukokortikoidireseptoritiheyden pysyviin muutoksiin, hermovälittäjäaineiden aineenvaihdunnan muutoksiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

dinatriumedetaatti  
natriumkloridi  
polysorbaatti 80 (E433)  
sitruunahappomonohydraatti (E330)  
natriumsitraatti (E331)  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä pystyasennossa.  
Säilytä alle 25 °C. Pidä ampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.  
Valmiste on steriili pakkauksen avaamiseen asti.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Pakkauskoot:

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

Multipakkauksessa 40 (2 x 20) kertakäyttöampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Budesonide Teva sumutinsuspensio voidaan sekoittaa 0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen sekä terbutaliini, salbutamoli, natriumkromoglikaatti- tai ipratropiumbromidi-sumutinnesteisiin.

Valmiiksi sekoitettu liuos tulee käyttää 30 minuutin kuluessa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24021

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.3.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budesonide Teva 0,25 mg/ml suspension för nebulisator

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för nebulisator.

Vit till benvit suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

##### *Astma*

Budesonide Teva suspension för nebulisator är avsett för behandling av bronkialastma hos patienter där användning av en inhalationsspray eller pulverinhalator bedöms som otillfredsställande eller olämplig.

##### *Pseudokrupp (laryngit)*

Mycket svår pseudokrupp (*laryngitis subglottica*) som kräver sjukhusbehandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### **Dosering**

##### *Pediatrisk population*

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

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

##### **Administreringsätt**

För inhalation.

## Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

**Budesonide Teva är endast avsett att ges som inhalation. Delvis använda, öppnade eller skadade endosampuller får ej användas.**

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

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten skölja ur munnen med vatten efter inhalation. Om patienten använder ansiktsmask, är det viktigt att uppmana patienten/patientens vårdare att tvätta även ansiktet med vatten efter inhalation för att förhindra hudirritation.

### Astma

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

### **Inledning av behandlingen**

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

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

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

*Barn (6 månader–12 år):*

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

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

### **Underhållsdos**

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

*Vuxna (inklusive äldre och ungdomar):*

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

*Barn (6 månader–12 år):*

0,25–1,0 mg per dygn.

### **Administrering en gång per dygn**

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

### Pseudokrupp

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

### **Patienter som underhållsbehandlas med orala glukokortikosteroider**

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

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

Schema över rekommenderade doser:

Dos	Volym Budesonide Teva 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
0,25 mg	1 ml*
0,5 mg	2 ml
0,75 mg	3 ml
1,0 mg	4 ml
1,5 ml	6 ml
2,0 ml	8 ml

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

### **Uppdelning av dos och blandbarhet**

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

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

### **Instruktioner för korrekt användning av Budesonide Teva suspension för nebulisator**

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

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

### **Bruksanvisning:**

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



- Patienterna bör instrueras att skölja munnen med vatten efter varje inhalation för att undvika jästsvampinfektion i munhålan.
- Patienterna ska också instrueras att skölja ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmasken för att förhindra hudirritation i ansiktet.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

#### Patienter som inte använt steroider under någon längre tid:

Terapeutisk effekt uppnås i allmänhet inom 10 dygn. Om patienten upplever mycket riklig slemutsöndring i luftvägarna, kan en kortvarig behandling (cirka 2 veckor) med perorala kortikosteroider krävas. Efter en oral läkemedelsbehandling är en behandling med enbart Budesonide Teva suspension för nebulisator i allmänhet tillräckligt.

#### Steroidberoende patienter:

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

I överföringsskedet kan patienter med nedsatt binjurefunktion kräva kompletterande systemisk kortikosteroidbehandling i situationer av stress, såsom kirurgiska ingrepp, infektioner eller försämrad astma. Samma gäller patienter som under en längre tid behandlats med stora doser av inhalerade kortikosteroider. Binjurefunktionen kan vara nedsatt hos dessa patienter, vilket kan leda till kliniskt betydande binjureinsufficiens och ett eventuellt behov av systemisk kortikosteroidbehandling i stressituationer.

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

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

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

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar

eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggressivt beteende (särskilt hos barn).

Det är därför viktigt att dosen av inhalerad kortikosteroid titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv systemkontroll av astman uppnås.

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

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

En nedsatt leverfunktion kan inverka på elimineringen av kortikosteroider så att kortikosteroidernas elimineringshastighet sjunker med en ökad systempåverkan som följd. I dessa fall ska särskild uppmärksamhet fästas vid uppkomsten av eventuella systembiverkningar.

*In vivo*-studier har visat att oralt ketokonazol och itraconazol (kända hämmare av CYP3A4 i levern och tarmslimhinnan) ökar den systemiska exponeringen för budesonid. En samtidig behandling med ketokonazol, HIV-proteashämmare eller övriga potenta hämmare av CYP3A4 ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om detta ej är möjligt bör intervallet mellan administreringen av dessa läkemedel och budesonid vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen bör också övervägas.

Särskild försiktighet bör iaktas för patienter med aktiv och tyst lungtuberkulos, liksom för patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

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

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

- skölja munnen med vatten efter varje inhalation för att minska risken för candidainfektioner i mun och svalg
- skölja ansiktet med vatten för att minska risken för hudirritation efter bruk av ansiktsmask.

Candidainfektioner i munnen kan behandlas med lokala svampmedel utan att behöva avbryta behandlingen med inhalerat budesonid (se dessutom avsnitt 4.2)

### **Inverkan på längdtillväxten**

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabolism av budesonid sker primärt genom CYP3A4. Hämmare av detta enzym (inhibitorer), t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV-proteashämmare (ritonavir och sakvinavir) kan därför flerfaldigt öka den

systemiska exponeringen för budesonid (se avsnitt 4.4 och 5.2). Eftersom data saknas för att ge doseringsrekommendationer bör kombinationer av denna typ undvikas. Om en sådan kombination dock inte kan undvikas, bör intervallet mellan behandlingarna vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

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

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

Begränsade data för den här interaktionen med inhalerat budesonid i hög dos indikerar att markanta ökningarna i plasmanivåerna (i medeltal fyrfaldigt) kan uppstå om itrakonazol i doser om 200 mg dagligen administreras samtidigt med inhalerat budesonid (singeldos om 1 000 µg).

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

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

### Amning

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

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

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

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

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

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

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

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

\*\* Se ”Pediatrik population” nedan

### Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

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

Hosta kan förebyggas genom inhalation av  $\beta$ 2-adrenoreceptoragonist 5–10 minuter före Budesonide Teva-dosen.

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

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

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

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

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

### Pediatrik population

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## **4.9 Överdoser**

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

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte utgöra något kliniskt problem.

### Behandling

Akut överdos:

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

Kronisk överdos:

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

#### Lokal antiinflammatorisk effekt

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

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

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

#### Effektstart

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

#### Luftvägarnas reaktivitet

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

#### Ansträngningsutlöst astma

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

#### Tillväxt

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

#### Inverkan på kortisolkoncentrationen i plasma

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

### Pediatrik population

#### *Kliniska data: Astma*

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

#### *Kliniska data: Pseudokrupp*

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

#### *Effekt vid behandling av barn med mild till måttlig pseudokrupp*

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

#### *Effekt hos barn med måttlig till svår pseudokrupp*

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

### Linjäritet

I kliniskt relevanta doser är farmakokinetiken för budesonid dosproportionerlig.

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

### Pediatrisk population

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

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

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

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

Kortikosteroider, såsom budesonid, har visat sig orsaka fosterskador vid reproduktionsstudier hos djur (inklusive gomspalt och skelettmisbildningar). Liknande skador bedöms osannolika hos människa vid rekommenderade dosnivåer.

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



## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

I oöppnad förpackning: 2 år  
Efter att foliepåsen har öppnats för första gången: 3 månader.  
Endast för engångsbruk. Eventuellt överbliven suspension ska kasseras.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i upprätt läge.  
Förvaras vid högst 25 °C. Förvara ampullerna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Hållbarhet i öppnad förpackning, se avsnitt 6.3.  
Preparatet bibehåller sin sterilitet fram till öppnandet.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Endosampuller av LDPE. Varje ampull innehåller 2 ml suspension. Strips med fem ampuller är förpackade i en foliepåse som levereras i en ytterkartong.  
Förpackningsstorlekar:  
5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller för engångsanvändning.  
Multiförpackning med 40 (2 x 20) endosampuller.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24021

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2.2.2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.1.2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.3.2021