

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmicort® 0,25 mg/ml ja 0,5 mg/ml sumutinsuspensiot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pulmicort 0,25 mg/ml: 1 ml sisältää budesonidia 0,25 mg.

Pulmicort 0,5 mg/ml: 1 ml sisältää budesonidia 0,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio.

Helposti uudelleen suspensoitua valkoinen tai melkein valkoinen suspensio.

Pulmicort 0,25 mg/ml: Annossäiliön siivessä on merkintä "2 ml" ja (0,5 mg). Annossäiliön rungossa toisella puolella on merkintä "Pulmicort® 0,25 mg/ml" ja toisella "BUDESONIDE".

Pulmicort 0,5 mg/ml: Annossäiliön siivessä on merkintä "2 ml" ja (1,0 mg). Annossäiliön rungossa toisella puolella on merkintä "Pulmicort® 0,5 mg/ml" ja toisella "BUDESONIDE".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkoastman hoitoon, erityisesti potilaille, jotka tarvitsevat glukokortikosteroidia astmaan liittyvän tulehduksen estohoitoon, ja kun inhalaatiosumutteen tai inhalaatiojauheen teho ei ole riittävä tai niitä ei voida käyttää.

Hyvin vakava, sairaalahoitoa edellyttävä kurkunpääntulehdus (laryngitis subglottica).

4.2 Annostus ja antotapa

Annos on yksilöllinen. Annosta lasketaan vähitellen pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

Anto kerran tai kaksi kertaa päivässä. Kerran päivässä antoa voidaan käyttää, jos päiväannos on 0,25-1 mg.

Suosittelun aloitusannos

Aikuiset ja vanhuksat: 1-2 mg päivässä.

Lapset 6 kuukautta tai sitä vanhemmat: 0,25-0,5 mg päivässä. Oraalisia steroideja äskettäin saaneille potilaille voidaan harkita suurempaa annosta, esim. 1 mg päivässä.

Ylläpitoannos

Annosta lasketaan vähitellen pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

Aikuiset/vanhuksat: 0,5-4 mg päivässä. Erittäin vaikeissa tapauksissa annosta voidaan edelleenkin suurentaa.

Lapset 6 kuukautta tai sitä vanhemmat: 0,25-2 mg päivässä.

Kerran päivässä anto

Lääkkeen ottamista kerran päivässä voidaan harkita hoidettaessa 6 -kuukautta tai sitä vanhempien lasten lievää ja keskivaikeaa astmaa, jos ylläpitoannos on 0,25-1 mg budesonidia päivässä. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin steroidihoitoa tai joiden astma on hyvin hallinnassa inhaloitavalla steroidilla. Annos voidaan ottaa joko aamulla tai illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee annosta suurentaa ja lisätä lääkkeen päivittäisiä ottokertoja, koska kerran päivässä tapahtuvalla lääkityksellä saatava vaikutus on pienempi kuin vaikutus, joka saadaan antamalla sama annos budesonidia jaettuna kahteen päivittäiseen antokertaan.

Vaikutuksen alkaminen

Aloitettaessa astmahoitoa inhaloitavalla Pulmicort-sumutinsuspensiolla, saattavat astmaoireet lievittyä 3 päivässä, vaikka paras teho saadaan yleensä 2-4 viikossa.

Astma

Pulmicort voi korvata oraalisen glukokortikosteroidin tai mahdollistaa sen annostuksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä hyvänä. **Potilaan voinnin on oltava suhteelliseen vakaa, kun oraalisesta steroidihoidosta ryhdytään siirtymään Pulmicortiin. Suuria Pulmicort-annoksia annetaan yhdessä aiemmin käytettyjen oraalisten steroidiannosten kanssa noin 10 päivän ajan.**

Tämän jälkeen oraalinen steroidiannos pienennetään asteittain (esimerkiksi 2,5 mg prednisolonia tai tätä vastaava määrä kuukausittain) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Oraalinen steroidi voidaan monesti korvata kokonaan Pulmicortilla. Lisätietoja kortikosteroidilääkityksen lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

Oraalisen glukokortikosteroidilääkityksen lopettamisen aikana joillakin potilailla saattaa esiintyä systeemisen kortikosteroidipuutoksen oireita, esim. nivel- ja/tai lihaskipuja, väsymystä ja masennusta, vaikka keuhkojen toiminta pysyy samana tai jopa paranee. Pulmicort-sumutinsuspensiohoitoa on pyrittävä jatkamaan tästä huolimatta. Samalla tulee seurata objektiivisiä merkkejä lisämunuaisten mahdollisesta vajaatoiminnasta. Mikäli ilmenee merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta, tulee systeemisen kortikosteroidin annosta suurentaa väliaikaisesti, minkä jälkeen sen asteittainen lopettaminen toteutetaan hieman hitaammin. Stressin tai vaikeiden astma kohtausten aikana voi siirtymävaiheessa olla tarpeen lisätä systeemistä kortikosteroidihoitoa.

Annoksen jakaminen ja sekoitettavuus

Pulmicort-sumutinsuspensio voidaan sekoittaa 0,9 % :seen keittosuolaliuokseen sekä terbutaliini-, salbutamoli-, fenoteroli-, asetyylikysteini-, natriumkromoglikaatti- tai ipratropium-sumutinnesteisiin. Ko. seokset tulee käyttää 30 minuutin kuluessa.

Kerta-annossäiliöt voidaan jakaa annoksen tarkentamista varten. Kerta-annossäiliössä on merkkiviiva. Viiva osoittaa 1 ml:n tilavuutta, kun säiliö on käännettyä allasuin. Jos suspensiota käytetään vain 1 ml, sisältöä tyhjennetään, kunnes nesteen pinta on viivan tasolla. Avattu kerta-annossäiliö säilytetään foliolaminaattikuoreessa valolta suojattuna. Avattu kerta-annossäiliö tulee käyttää 12 tunnin kuluessa.

Annostus

Budesonidimäärä	Pulmicort sumutinsuspensio 0,25 mg/ml	Pulmicort sumutinsuspensio 0,5 mg/ml
0,25 mg	1 ml*)	-
0,5 mg	2 ml	-
0,75 mg	3 ml	-
1 mg	-	2 ml
1,5 mg	-	3 ml
2 mg	-	4 ml

*) Sekoitetaan 0,9 % :ista keittosuolaliuosta 2 ml:n tilavuuteen.

Ohjeet Pulmicort-sumutinsuspension oikeaan käyttöön

Pulmicort sumutinsuspensio tulee antaa lääkesumuttimen avulla, joka on varustettu joko suukappaleella tai kasvomaskilla. Lääkesumutin, jonka tilavuuden tulee olla 2-4 ml, tulee liittää ilmakompressorin, josta saadaan riittävä ilmavirtaus (5-8 litraa/min).

Huom.! On tärkeää neuvoa potilasta

- Lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- Ultraäänisumuttimet eivät sovi Pulmicort-sumutinsuspension antoon eikä niitä siksi suositella hengittämään sisään hitaasti ja syvään suukappaleen kautta ja vapauttamaan annos sisäänhengityksen aikana
- kurlaamaan suunsa vedellä ja sylkemään vesi pois jokaisen lääkkeenottokerran jälkeen suunielun kandidaifektorisikin vähentämiseksi.
- huuhtelemaan kasvot vedellä ihon ärsytyksen estämiseksi kasvomaskin käytön yhteydessä.
- puhdistamaan ja huoltamaan lääkesumutin säännöllisesti valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Kurkunpäättulehdus

Kurkunpäättulehdusta 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonidia ei ole tarkoitettu akuuttien astma-kohtauksien nopeaan lievittämiseen vaan tuolloin tarvitaan inhaloitavaa lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Jos lyhytvaikutteinen bronkodilaatiohoito ei tehoa tai jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita, tulee hänen kääntyä lääkärin puoleen. Tällaisessa tapauksessa tulee ottaa huomioon lisääntyneen anti-inflammatorisen lääkeshoidon tarve, esim. inhaloidun budesonidin annosta lisätään tai potilaalle aloitetaan oraalinen kortikosteroidikuuri.

Erityistä varovaisuutta tarvitaan, kun potilaan suun kautta ottama glukokortikoidilääkitys lopetetaan, koska riski lisämunuaisen kuoren vajaatoiminnasta säilyy pitkään. Riski voi koskea myös niitä potilaita, joita on hoidettu lyhyen aikaa erityisen suurilla glukokortikoidiannoksilla sekä potilaita, jotka ovat saaneet pitkään suurinta suositeltua annosta inhaloitavaa glukokortikoidia. Näille potilaille voi tulla stressitilanteissa merkkejä ja oireita lisämunuaisen kuoren toiminnanvajauksesta. Suun kautta annettavaa glukokortikoidilääkitystä on harkittava näille potilaille rasisitustilanteiden ja kirurgisen hoidon ajaksi.

Siirryttäessä oraaliseen steroidihoidosta Pulmicort-sumutinsuspensiohoitoon potilaalle saattaa ilmaantua epämääräistä sairauden tunnetta, mm lihas- ja nivelkipuja. Harvoin saattaa olla kyse glukokortikosteroidin puutteesta, jonka oireita ovat väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu. Tällöin saattaa olla tarpeen tilapäisesti nostaa oraalisen glukokortikosteroidin annosta.

Siirtyminen oraaliseen steroidihoidosta inhalaatiohoitoon saattaa joskus paljastaa allergioita, kuten allergisen nuhan tai yliherkkyysihottuman, jotka pysyivät oireettomina oraalisella hoidolla. Nämä allergiat tulee hoitaa oireenmukaisesti antihistamiinilla ja/tai paikallisesti käytettävillä valmisteilla.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon pienentäen eliminaationopeutta ja lisäten systeemistä altistusta. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset on hyvä tiedostaa. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö.

Jos potilaalla on akuutti tai latentti keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio, on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Inhaloitavan kortikosteroidihoidon aikana saattaa ilmetä suun kandidaifektioita. Tämän infektion hoito voi vaatia asianmukaista sienilääkitystä ja joiltakin potilailta hoidon lopettaminen voi olla tarpeen (ks. myös kohta 4.2).

Kuten muitakin inhalaatiovalmisteita käytettäessä, saattaa heti inhaloinnin jälkeen ilmetä paradoksaalista bronkopasmia, joka ilmenee välittömänä hengityksen vinkumisena. Jos tällaista ilmenee, inhaloitava budesonidihoito on lopetettava heti, potilas on tutkittava ja tarvittaessa aloitettava muu korvaava hoito

In vivo tutkimuksissa on osoitettu, että oraalinen ketokonatsoli ja itrakonatsoli (tunnetut CYP3A4:n aktiivisuuden estäjät maksassa sekä suolen limakalvolla, ks. myös kohta 4.5.) saattaa lisätä potilaan systeemistä altistumista budesonidille. Samanaikaista käyttöä ketokonatsolin, HIV-proteasiinin estäjän tai muun voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa on vältettävä. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä (ks. myös kohta 4.5). Tällä ei ole kliinistä merkitystä lyhytaikaisen (1-2 viikkoa kestävä) hoidon aikana, mutta tulee ottaa huomioon, jos hoito on pitkäaikaista.

Pulmicort-sumutinsuspension paikallista ja systeemistä pitkäaikaisvaikutusta ihmiseen ei täysin tunneta. Annos tulee laskea vähitellen pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana. Lääkäriin tulee seurata tarkasti kortikosteroidihoitoa saavan lapsen ja nuoren kasvua ja punnita kortikosteroidihoidon hyödyt ja astman hoitotasapaino mahdollista kasvun hidastumista vasten.

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, lisämunaisten 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.

Vaikutus kasvuun

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvua on hyvä seurata säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen ja inhaloitavaa kortikosteroidiannosta on pyrittävä pienentämään. Kortikosteroidihoidon etuja ja kasvun hidastumisen mahdollisia riskejä on punnittava huolellisesti. On myös harkittava lähetettä lasten keuhkotautien erikoislääkärin hoitoon.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia

keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Tämän entsyymin estäjät esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli voivat lisätä potilaan systeemistä altistumista budesonidille moninkertaisesti, ks kohta 4.4. Yhdistelmää tulee välttää, koska annossuosituksia tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja myös budesonidin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Vähäiset tiedot suurina annoksina inhaloidun budesonidin yhteisvaikutuksista viittaavat siihen että, kun itrakonatsolia annetaan annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisesti inhaloidun budesonidin (kerta-annos 1 000 mikrog) kanssa, pitoisuudet plasmassa lisääntyvät huomattavasti (keskimäärin nelinkertaisesti).

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

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

Suosittelulla annoksilla simetidiinillä on vähäinen, mutta kliinisesti merkityksetön vaikutus, budesonidin pitoisuuksiin plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Suurin osa prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tuloksista tai maailmanlaajuiset myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot eivät ole pystyneet osoittamaan, että inhaloidun budesonidin käytöstä raskauden aikana aiheutuisi suurentunut haittavaikutusten riski sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle.

Asianmukainen astman hoito raskauden aikana on tärkeää sekä sikiölle että äidille. Kuten muidenkin raskauden aikana käytettävien lääkevalmisteiden kohdalla, budesonidin käytön hyötyä äidille tulee verrata sikiöön kohdistuviin riskeihin. Mikäli glukokortikosteroidihoito on välttämätöntä raskauden aikana, suositellaan käytettäväksi inhaloitavia steroideja, koska ne aiheuttavat vähemmän systeemisiä haittavaikutuksia kuin samantehoiset oraaliset glukokortikosteroidiannokset.

Imetys

Budesonidi erittyi ihmisen rintamaitoon. Kuitenkin käytettäessä Pulmicort sumutinsuspensiota terapeuttisilla annoksilla on epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta imetettävään lapseen. Pulmicort sumutinsuspensiota voi käyttää imetyksen aikana.

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

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lasten saaman vuorokausiannoksen arvioitiin olevan 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta molemmilla annostasoilla ja keskimääräisen pitoisuuden arvioitiin olevan lasten plasmassa 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen että lapsen nielemän budesonidin

hyötyosuus on 100 %. Budesonidin pitoisuudet lasten plasmanäytteissä eivät olleet mitattavissa.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Budesonidi ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten, kirjallisuusraporttien ja post-marketing kokemusten perusteella seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

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

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmittäin				
Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>	suunielun kandidiaasi, keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)			
<i>Immuunijärjestelmä</i>			välittömät ja viivästyneet yliherkkyysreaktiot**, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kosketusihottuma, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot	
<i>Umpieritys</i>			Systeemisten kortikosteroidivaikutusten oireet ja merkit, mukaan lukien lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen, kasvun hidastuminen*	
<i>Hermosto</i>		vapina		
<i>Silmät</i>		kaihi***, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)		glaukooma
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		ahdistuneisuus****, masentuneisuus****	levottomuus, hermostuneisuus, käyttäytymishäiriöt (erityisesti lapsilla)	unihäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, aggressiivisuus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	yskä, kurkun ärsytys		bronkospasmi, ääntöhäiriö (dysfonia), äänen käheys	

<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			mustelmat	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihaskouristus		

* **Pediatriset potilaat**

Kasvun hidastumisen riskin vuoksi lasten kasvua on seurattava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Harvoissa tapauksissa, saattavat inhalaatiolääkkeet toistaiseksi tuntemattomasta syystä aiheuttaa bronkospasmin.

Erittäin harvoissa tapauksissa voi esiintyä löydöksiä tai oireita systeemisestä glukokortikosteroidivaikutuksesta, mukaan lukien lisämunaisten vajaatoiminta ja pituuskasvun hidastuminen. Inhaloitujen glukokortikosteroidien käytöstä aiheutuvat haittavaikutukset mahdollisesti riippuvat annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aiemmasta steroidialtistuksesta sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

** Ihoärsytyistä kasvoissa, esimerkkinä yliherkkyysreaktiosta, on ilmaantunut joissakin tapauksissa, kun kasvomaskia on käytetty lääkesumuttimen kanssa. Kasvomaskia käytettäessä myös kasvot tulee huuhdella vedellä ihon ärsytyksen estämiseksi.

*** Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa kaihia ilmoitettiin melko harvinaisena haittavaikutuksena myös lumeryhmässä.

**** Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot 13 119:sta inhaloitavaa budesonidia saaneesta potilaasta ja 7 278:sta lumelääkettä saaneesta potilaasta on yhdistetty. Ahdistuneisuuden esiintyvyys oli 0,52 % inhaloitavaa budesonidia saaneilla potilailla ja 0,63 % lumelääkettä saaneilla potilailla, masentuneisuuden esiintyvyys oli 0,67 % inhaloitavaa budesonidia saaneilla potilailla ja 1,15 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

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

Akuutti yliannostus suurillakaan Pulmicort-annoksilla ei ole kliinisesti merkitsevä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: astmalääkkeet, ATC-koodi: R03B A02.

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on tehokas paikallinen tulehdusta estävä vaikutus.

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. Budesonidin voimakkuus mitattuna glukokortikosteroidireseptoriin sitoutumisena on 15-kertainen verrattuna prednisoloniin.

Astmapotilaille suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tuotettiin inhaloidulla ja oraalilla budesonidilla samat pitoisuudet plasmaan, todettiin inhaloidun budesonidin terapeuttisen tehon suurelta osin johtuvan sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Budesonidilla on eläimille ja ihmiselle suoritetuissa provokaatiotesteissä osoitettu olevan anti-anafylaktinen ja anti-inflammatorinen vaikutus, mikä on ilmennyt sekä välittömän että viivästyneen allergisen reaktion aiheuttamana bronkiaalisen obstruktion vähentymisenä.

Astman paheneminen

Kerran tai kaksi kertaa päivässä inhaloidun budesonidin on osoitettu vähentävän sekä aikuisten että lasten astman.

Rasitusastma

Kerran tai kaksi kertaa päivässä inhaloidun budesonidin on osoitettu estävän tehokkaasti rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista.

Hengitysteiden reaktiivisuus

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

Kasvu

Budesonidilääkitys voi hidastaa lasten pituuskasvua. Ensimmäisenä hoitovuotena kasvun hidastuminen on noin 1 senttimetri. Ilmiö on kuitenkin tilapäinen ainakin käytettäessä budesonidia enintään 400 mikrogrammaa vuorokaudessa, ja lääkityksen jatkumisesta huolimatta lapset saavuttavat aikuisiän tavoitepituutensa.

Vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen

Terveille ihmisille tehdyissä tutkimuksissa Pulmicort Turbuhalerilla oli annosriippuvainen vaikutus plasman ja virtsan kortisolipitoisuuteen. ACTH-kokeissa on todettu, että suositusannoksia käytettäessä Pulmicort Turbuhaler vaikuttaa merkitsevästi vähemmän lisämunaistoimintaan kuin 10 mg prednisonihoito.

Pediatriset potilaat

Kliininen – astma

Pulmicort sumutinsuspension tehoa on arvioitu useissa tutkimuksissa, ja sen on osoitettu olevan tehokas sekä aikuisten että lasten pysyvään astmaan liittyvän tulehduksen estohoidossa kerran tai kahdesti vuorokaudessa otettuna. Alla on esimerkkejä tutkimuksista.

Kliininen – kurkunpää tulehdus

Pulmicort sumutinsuspensiota on verrattu lumelääkkeeseen useissa kurkunpää tulehduksista sairastaville lapsille tehdyissä tutkimuksissa. Alla on esimerkkejä tutkimuksista, joissa arvioitiin Pulmicort sumutinsuspension käyttöä lasten kurkunpää tulehduksen hoidossa.

Teho lasten lievän tai keskivaikean kurkunpää tulehduksen hoidossa

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus tehtiin 87 lapselle (ikä 7 kk – 9 v), jotka oli otettu sairaalahoitoon kliinisesti todetun kurkunpää tulehduksen vuoksi. Tutkimuksessa selvitettiin, parantaako Pulmicort sumutinsuspensio kurkunpää tulehduksen oirepisteitä tai lyhentääkö se sairaalahoidon kestoa. Pulmicort sumutinsuspensio -aloitusannoksen (2 mg) tai

lumelääkealoitusannoksen jälkeen annettiin joko Pulmicort sumutinsuspensio -valmistetta (1 mg) tai lumelääkettä 12 tunnin välein. Pulmicort sumutinsuspensio paransi kurkunpää tulehduksen oirepiteitä tilastollisesti merkitsevästi 12 ja 24 tunnin kuluttua ja 2 tunnin kuluttua potilailla, joiden kurkunpää tulehduksen oirepistemäärä oli alussa yli 3. Myös sairaalahoidon kesto lyheni 33 %.

Teho lasten keskivaikean tai vaikean kurkunpää tulehduksen hoidossa

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin Pulmicort sumutinsuspensio ja lumelääkkeen tehoa kurkunpää tulehduksen hoidossa. Tutkimuksessa oli 83 vauvaa ja lasta (ikä 6 kk – 8 v), jotka oli otettu sairaalahoitoon kurkunpää tulehduksen vuoksi. Potilaat saivat joko Pulmicort sumutinsuspensio -valmistetta (2 mg) tai lumelääkettä 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kotiuttamiseen asti. Kurkunpää tulehduksen oireiden kokonaispistemäärä arvioitiin 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua aloitusannoksesta. 2 tunnin kuluttua kurkunpää tulehduksen oirepiteiden paraneminen oli samaa luokkaa Pulmicort sumutinsuspensio -ryhmässä ja lumeryhmässä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. 6 tunnin kuluttua kurkunpää tulehduksen oirepiteet olivat parantuneet Pulmicort sumutinsuspensio -ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmään verrattuna. Ero lumelääkkeeseen verrattuna oli havaittavissa myös 12 ja 24 tunnin kuluttua.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Aikuisten elimistössä budesonidin systeeminen hyötyosuus jet-tyyppisellä sumuttimella inhaloidun Pulmicort-sumutinsuspension jälkeen on noin 15 % nimellisestä annoksesta ja 40–70 % annetusta annoksesta. Pieni osa systeemisestä hyötyosuudesta tulee niellystä lääkkeestä. Maksimipitoisuus plasmassa 2 mg kerta-annoksen jälkeen on noin 4 nmol/l, ja se saavutetaan noin 10–30 minuutin kuluttua inhaloinnista.

Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90-prosenttista.

Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90 %) ensikierron maksametabolian. Metaboliittien glukokortikosteroidinen vaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin glukokortikosteroidinen voimakkuus on alle 1% budesonidin voimakkuudesta. Budesonidin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A-välitteisesti (CYP450-järjestelmän alaryhmä).

Eliminaatio

Budesonidin metaboliitit erittyvät sellaisenaan tai konjugaatteina pääasiassa munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole havaittu virtsassa. Terveiden aikuisten elimistössä budesonidin systeeminen puhdistuma on nopea (noin 1,2 l/min) ja terminaalinen puoliintumisaika i.v. annon jälkeen on keskimäärin 2–3 tuntia.

Lineaarisuus

Kliinisesti relevantilla annosalueella budesonidin kinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen.

Pediatriset potilaat

Budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min 4–6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten elimistössä. Puhdistuma painokiloa kohti on lapsissa noin 50 % suurempi kuin aikuisten elimistössä. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavilla lapsissa on noin 2,3 tuntia eli suunnilleen sama kuin terveiden aikuisten elimistössä. Annettaessa Pulmicort-sumutinsuspensiota jet-tyyppisellä sumuttimella (Pari LC Jet Plus, Pari Master -kompressori) 4–6-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille budesonidin systeeminen hyötyosuus on noin 6 % nimellisestä annoksesta ja 26 % annetusta annoksesta. Systeeminen hyötyosuus on lapsissa noin puolet siitä, mikä on mitattu terveistä aikuisista. 4–6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten plasmassa maksimipitoisuus (noin 2,4 nmol/l)

saavutetaan 1 mg annoksen jälkeen noin 20 minuutin kuluttua sumutuksen aloittamisesta. 4–6-vuotiaien lasten budesonidialtistus (C_{\max} - ja AUC-arvot) sumuttimella annetun 1 mg kerta-annoksen jälkeen on suunnilleen sama kuin terveiden aikuisten, jotka ovat saaneet saman annetun annoksen samanlaisella sumuttimella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutit, subakuutit ja krooniset toksisuustutkimukset osoittavat, että budesonidin systeemiset haittavaikutukset ovat muiden glukokortikosteroidien aiheuttamien haittavaikutusten kaltaisia, esim. painonnousun hidastuminen sekä imukudosten ja lisämunuaiskuoren atrofia.

Kuudella eri testimenetelmällä arvioituna budesonidilla ei todettu olevan mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia.

Urosrotilla suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa havaittua aivogliomien ilmaantuvuuden lisääntymistä ei todettu uusintatutkimuksessa, jossa aivogliomien määrä oli sama aktiivilääkeaineryhmissä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) ja kontrolliryhmissä.

Muutoksia maksassa (maksan primaarikasvaimet), joita todettiin urosrotilla tehdyssä alkuperäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa, todettiin myös uusintatutkimuksissa sekä budesonidia että referenssiaineina käytettyjä glukokortikosteroideja saaneilla koe-eläimillä. Nämä muutokset johtuvat luultavasti reseptorivaikutuksesta ja ovat lajispesifisiä.

Kertynyt kliininen kokemus ei viittaa siihen, että budesonidi tai muut glukokortikosteroidit aiheuttaisivat aivogliomia tai maksasolujen primaarikasvaimia ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Vedetön sitruunahappo
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.
Testatut yhteensopivat valmisteet, ks. kohta 4.2.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Annossäiliöt on käytettävä 3 kuukauden kuluessa alumiinifoliokuoren avaamisesta.
Avattu annossäiliö käytettävä 12 tunnin kuluessa.
Huom.! Jos annossäiliöstä käytetään 1 ml, niin jäljelle jäänyt liuos ei ole enää steriili.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C, ei saa jäätyä. Säilytä pystyasennossa valolta suojattuna.
Alumiinifoliokuoren avaamisen jälkeen käyttämättömät annossäiliöt tulee säilyttää kuoressa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

LD-polyetyleenistä valmistetut kerta-annossäiliöt. Jokainen annossäiliö sisältää 2 ml suspensiota. Annossäiliöihin on merkitty viiva, joka osoittaa 1 ml:n tilavuutta, kun annossäiliö on käännettynä ylösalaisin.

5 annossäiliötä on pakattu yhteen laminoituun alumiinifoliokuoreen.

Pakkauskoko 20 x 2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ks. kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Itsehallintokuja 4
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Pulmicort 0,25 mg/ml: 10184

Pulmicort 0,5 mg/ml: 10185

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.8.2018