

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmicort® Turbuhaler® 100 mikrog/annos, 200 mikrog/annos ja 400 mikrog/annos inhalaatiojauheet

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/annos: 1 mitattu annos sisältää 100 mikrog budesonidia.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrog/annos: 1 mitattu annos sisältää 200 mikrog budesonidia.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/annos: 1 mitattu annos sisältää 400 mikrog budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keuhkoastma, erityisesti potilailla, jotka tarvitsevat glukokortikosteroidia astmaan liittyvän tulehduksen estohoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Astma*

Annos on yksilöllinen. Aikaisempaan astmahoitoon perustuva suositeltava aloitusannos sekä suurin suositeltava annos käytettäessä Pulmicort Turbuhaleria on esitetty seuraavassa taulukossa:

	<i>Aikaisempi hoito</i>	<i>Suosittelava aloitusannos</i>	<i>Suurin suositeltava annos</i>
<b>Aikuiset ja vanhukset</b>	Ei steroidihoitoa	200-400 mikrog kerran päivässä	800 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-400 mikrog kahdesti päivässä	
	Inhaloitava glukokortikosteroidi	200-400 mikrog kerran päivässä	800 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-400 mikrog kahdesti päivässä	
Oraalinen glukokortikosteroidi	400-800 mikrog kahdesti päivässä	800 mikrog kahdesti päivässä	
<b>Lapset: 6-vuotiaat ja vanhemmat</b>	Ei steroidihoitoa	200-400 mikrog kerran päivässä	400 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-200 mikrog kahdesti päivässä	

	Inhaloitava glukokortikosteroidi	200-400 mikrog kerran päivässä	400 mikrog kahdesti päivässä
		<i>tai</i>	
		100-200 mikrog kahdesti päivässä	
	Oraalinen glukokortikosteroidi	200-400 mikrog kahdesti päivässä	400 mikrog kahdesti päivässä

Vaikkeassa astmassa ja astman pahenemisvaiheiden aikana jotkut potilaat saattavat hyötyä päivittäisen annoksen jakamisesta 3-4 lääkkeenottokertaan.

#### *Ylläpitohoito*

Kun astma on hallinnassa, haetaan kullekin potilaalle pienin riittävän tehokas annos.

#### *Annos ylläpitoehdossa*

*Aikuiset ja vanhuksat:* 100-1600 mikrog päivässä.

*Lapset:* 100-800 mikrog päivässä.

#### *Anto kerran päivässä*

Päivittäinen annos jaetaan tavallisesti 1-2 lääkkeenottokertaan. Lääkkeen ottamista kerran päivässä voidaan harkita hoidettaessa sekä aikuisten että 6-vuotiaiden tai sitä vanhempien lasten lievää ja keskivaikavaa astmaa, jos ylläpitoannos on 100-400 mikrog budesonidia päivässä. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin steroidihoitoa tai joiden hoito on hyvin hallinnassa inhaloitavalla steroidilla. Annos voidaan ottaa joko aamulla tai illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee lääkkeenottokertoja ja päivittäistä annosta lisätä.

#### *Vaikutuksen alkaminen*

Aloitettaessa astmahoitoa inhaloitavalla Pulmicort Turbuhalerilla, saattavat astmaoireet lievittyä jo 24 tunnissa, vaikka paras teho saadaan yleensä 1-2 viikossa.

#### *Ohjeet Pulmicort Turbuhalerin oikeaan käyttöön*

Pulmicort Turbuhalerista lääkeaine kulkeutuu keuhkoihin inhalaation mukana ja siksi on tärkeää neuvoa potilaalle oikea inhalaatiotapa.

#### *Huom.! On tärkeää neuvoa potilasta*

- lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- hengittämään sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta optimaalinen annos kulkeutuu keuhkoihin
- olemaan hengittämättä ulos suukappaleen kautta
- kurlaamaan suunsa vedellä ja sylkemään vesi pois jokaisen lääkkeenottokerran jälkeen suunielun kandidaifektoriskin vähentämiseksi.

Potilas ei välttämättä maista eikä tunne lääkettä, koska kussakin annoksessa on hyvin pieni määrä lääkettä.

#### *Potilaat, jotka eivät käytä glukokortikosteroideja*

Astman ylläpitohoitoa tarvitsevat potilaat saattavat hyötyä Pulmicort Turbuhaler -hoidosta noudattamalla yllä olevassa taulukossa esitettyjä annossuosituksia. Mikäli aloitusannos ei ole riittävän tehokas, saadaan suuremmilla annoksilla yleensä parempi vaikutus.

#### *Potilaat, jotka käyttävät inhaloitavia glukokortikosteroideja*

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että teho on parempi, jos sama määrä budesonidia inhaloidaan Turbuhalerilla kuin inhalaatiosumutteena (pMDI). Siirryttäessä Pulmicort-inhalaatiosumutteesta Pulmicort Turbuhaleriin voidaan annosta pienentää jopa puoleen, jos potilaan astma on hyvin hallinnassa. Potilaan siirtyessä jostakin muusta inhaloitavasta glukokortikoidista Pulmicort Turbuhaleriin voidaan annosta pienentää. Vaihdon jälkeen hoitoa tulee jatkaa jonkin aikaa vastaavalla

steroidiannoksella Pulmicort Turbuhaleria kuin ennen vaihtoa.

### Astma

Pulmicort Turbuhaler 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 Pulmicort Turbuhaleriin. Suuria Pulmicort Turbuhaler -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 Pulmicort Turbuhalerilla.** 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 Turbuhaler –hoitoa on pyrittävä jatkamaan tästä huolimatta. Samalla tulee seurata objektiivisia 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 astmakohtausten aikana voi siirtymävaiheessa olla tarpeen lisätä systeemistä kortikosteroidihoitoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonidia ei ole tarkoitettu akuuttien astmakohtausten 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.

Eritystä varovaisuutta tarvitaan, kun potilaan suun kautta ottama glukokortikoidilääkitys lopetetaan, koska riski lisämunuaisten 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 lisämunuaisten kuoren toiminnanvajauksesta. Suun kautta annettavaa glukokortikoidilääkitystä on harkittava näille potilaille rasitustilanteiden ja kirurgisen hoidon ajaksi.

Siirryttäessä oraalisesta steroidihoidosta Pulmicort Turbuhaler -hoitoon 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 oraalisesta 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. Laskimoon annetun budesonidin farmakokinetiikka on kuitenkin maksakirroosipotilailla samanlainen kuin terveillä henkilöillä. Heikentynyt maksan toiminta vaikuttaa oraalisen budesonidiannoksen farmakokinetiikkaan, mikä ilmenee hyötyosuuden suurenemisena. Tällä ei kuitenkaan ole suurta

merkitystä Pulmicort Turbuhaleria käytettäessä, koska inhalaatiohoidossa oraalisen lääkkeen osuus hyötyosuuteen on erittäin pieni.

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 bronkopasmiä, 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-proteaasin 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 Turbuhalerin paikallista ja systeemistä pitkäaikaisvaikutusta ihmiseen ei täysin tunneta. Annos tulee laskea vähitellen pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana. Lääkärin tulee seurata tarkasti kortikosteroidihoitoja 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, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Siksi on tärkeää, että käytettäessä inhaloitavia kortikosteroideja haetaan pienin vaikuttava annos, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa.

#### *Näköhäiriö*

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

#### *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 entsyymien 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 erittyy ihmisen rintamaitoon. Kuitenkin käytettäessä Pulmicort Turbuhaleria terapeuttisilla annoksilla on epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta imetettävään lapseen. Pulmicort Turbuhaleria voi käyttää imetyksen aikana.

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

lapsille.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lasten 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).

<b>Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelemittäin</b>				
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Infektiot</i>	suunielun kandidiaasi, keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)			
<i>Immuunijärjestelmä</i>			välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kosketusihottuma, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot	
<i>Umpieritys</i>			Systemisten 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	unihäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus,

			(erityisesti lapsilla)	aggressiivisuus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	yskä, kurkun ärsytys		bronkospasmi, ääntöhäiriö (dysfonia), äänen käheys	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</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.

Harvoissa tapauksissa voi esiintyä löydöksiä tai oireita systeemisestä glukokortikosteroidivaikutuksesta, mukaan lukien lisämunaisten vajaatoiminta. Inhaloitujen glukokortikosteroidien käytöstä aiheutuvat haittavaikutukset riippuvat mahdollisesti annoksesta, altistusajasta, yhteisvaikutuksista ja aiemmista steroidialtistuksista sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

\*\* 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](http://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 toimintamekanismeja 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 suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tuotettiin inhaloidulla ja oraalilla budesonidilla samat pitoisuudet plasmassa, 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 aiheuttaman bronkiaalisen obstruktion vähentymisenä.

### *Astman paheneminen*

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

### *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 hyperreaktiiviset hengitystiet.

### *HPAn (hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakselin) toiminta*

Terveille tutkimushenkilöille tehdyissä tutkimuksissa inhaloitu budesonidi (annettuna inhalaatiojauheena Turbuhalerista) on annoksesta riippuvasti pienentänyt plasman ja virtsan kortisolipitoisuuksia. ACTH-testien perusteella Pulmicort Turbuhaler suositeltuina annoksina vaikuttaa kuitenkin vähemmän lisämunaaiskuoren toimintaan kuin 10 mg prednisolonia.

### *Kasvu*

Tavallisesti ohimenevää kasvun lievää (noin 1 cm) hidastumista on havaittu hoidon alussa, yleensä ensimmäisen vuoden aikana. Pitkäaikaiset tutkimukset käytännön kliinisessä toimintaympäristössä viittaavat siihen, että inhaloitavalla budesonidilla hoidetut lapset ja nuoret saavuttavat keskimäärin aikuisiän tavoitepituutensa. Toisessa tutkimuksessa lievää astmaa sairastavat, keskimäärin 9-vuotiaat lapset satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettuna hoitona budesonidia 400 mikrogrammaa päivässä tai lumelääkettä. Budesonidiannosta ei yleensä titrattu pienimpään tehokkaaseen annokseen. Kaksoissokkoutettu hoito kesti 4–6 vuotta. Havainnoivan seurantajakson aikana aiemmin budesonidia saamaan satunnaistetut lapset olivat aikuisina keskimäärin 1,2 cm lyhyempiä kuin lapset, jotka oli satunnaistettu lumelääkkeelle. Ks. kohdasta 4.4 tietoja annoksen säätämisestä pienimpään tehokkaaseen annokseen ja pituuskasvun seuraamisesta.

### *Kliininen turvallisuus*

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *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.



## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

Pulmicort Turbuhaler -inhalaation jälkeen budesonidin huippupitoisuudet plasmassa (4,0 nmol/l 800 mikrog annoksen jälkeen) saavutetaan 30 minuutissa. Plasman maksimipitoisuudet ja AUC-arvot suurenevät lineaarisesti suhteessa annokseen, mutta ovat lievästi (20–30 %) suurempia toistuvien annosten (3 viikon hoito) kuin kerta-annoksen jälkeen. Keuhkodeposition arvioitiin olevan terveissä tutkimushenkilöissä  $34 \% \pm 10 \%$  mitatusta annoksesta (aritmeettinen keskiarvo  $\pm$  keskihajonta), 22 % jäi suokappaleeseen ja loput (noin 45 % mitatusta annoksesta) nieltiin.

### *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 lapsilla noin 50 % suurempi kuin aikuisten elimistössä. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavissa lapsissa on noin 2,3 tuntia eli suunnilleen sama kuin terveiden aikuisten elimistössä. Pulmicort Turbuhaler -lääkitystä (800 mikrog kerta-annos) käyttäneiden astmaa sairastavien lasten plasmassa  $C_{\max}$ -arvo (4,85 nmol/l) saavutettiin 13,8 minuutin kuluttua inhalaatiosta, minkä jälkeen pitoisuus pieneni nopeasti. AUC-arvo oli 10,3 nmol·h/l. AUC-arvo on yleisesti ottaen verrannollinen samaa annosta käyttävistä aikuisista mitattuun arvoon, mutta lapsista mitattu  $C_{\max}$ -arvo on yleensä suurempi. Lasten keuhkodepositio (31 % nimellisestä annoksesta) on samaa luokkaa kuin terveissä aikuisissa (34 % nimellisestä annoksesta).

## 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.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Sulje huolellisesti käytön jälkeen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Turbuhaler on muoviosista (pääasiassa polyetyleenistä ja polypropyleenistä) valmistettu moniannosinhalaattori, josta lääkeannos vapautuu sisäänhengitettäessä.

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/annos: Yksi inhalaattori sisältää 200 annosta.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrog/annos: Yksi inhalaattori sisältää joko 100 tai 200 annosta.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/annos: Yksi inhalaattori sisältää 200 annosta.

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

Ks. kohta 4.2.

#### *Annososoitin*

Kun punainen merkki tulee ensimmäisen kerran näkyviin inhalaattorin ikkunaan yläosaan, on noin 20 annosta jäljellä. Kun punainen nauha on saavuttanut ikkunan alaosan, ei inhalaattori annostelee enää lääkettä oikeaa määrää ja se tulee hävittää. Ääni, joka kuuluu ravistettaessa inhalaattoria ei tule lääkeaineesta vaan kuivausaineesta.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Keilaranta 18  
02150 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/annos: 10933  
Pulmicort Turbuhaler 200 mikrog/annos: 10114  
Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/annos: 10115

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 100 mikrog/annos: 3.5.1993  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 200 mikrog/annos: 22.11.1989  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 400 mikrog/annos: 22.11.1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.04.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pulmicort® Turbuhaler® 100 mikrogram/dos, 200 mikrogram/dos och 400 mikrogram/dos inhalationspulver

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrogram/dos: En uppmätt dos innehåller budesonid 100 mikrogram.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrogram/dos: En uppmätt dos innehåller budesonid 200 mikrogram.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrogram/dos: En uppmätt dos innehåller budesonid 400 mikrogram.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.

Vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av bronkialastma särskilt hos patienter som behöver glukokortikosteroider som profylax av inflammation i samband med astma.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### *Astma*

Dosen är individuell. Rekommenderad initialdos baserad på tidigare astmabehandling samt största rekommenderade dos vid användning av Pulmicort Turbuhaler visas i följande tabell:

	<i>Tidigare behandling</i>	<i>Rekommenderad initialdos</i>	<i>Största rekommenderade dos</i>
<b>Vuxna och äldre</b>	Ingen steroidbehandling	200-400 mikrog en gång dagligen	800 mikrog två gånger dagligen
		<i>eller</i> 100-400 mikrog två gånger dagligen	
	Inhalerad glukokortikosteroid	200-400 mikrog en gång dagligen	800 mikrog två gånger dagligen
		<i>eller</i> 100-400 mikrog två gånger dagligen	
	Oral glukokortikosteroid	400-800 mikrog två gånger dagligen	800 mikrog två gånger dagligen
	<b>Barn: Barn i åldern ≥ 6 år</b>	Ingen steroidbehandling	200-400 mikrog en gång dagligen
<i>eller</i>			

		100-200 mikrog två gånger dagligen	
	Inhalerad glukokortikosteroid	200-400 mikrog en gång dagligen	400 mikrog två gånger dagligen
		<i>eller</i>	
		100-200 mikrog två gånger dagligen	
	Oral glukokortikosteroid	200-400 mikrog två gånger dagligen	400 mikrog två gånger dagligen

Vid svår astma och exacerbation av astma kan vissa patienter ha nytta av att dela upp den dagliga dosen i 3-4 administreringstillfällen.

#### *Underhållsbehandling*

När astman är under kontroll söks den minsta tillräckligt effektiva dosen för varje patient.

#### *Dos vid underhållsbehandling*

*Vuxna och äldre:* 100-1 600 mikrog dagligen.

*Barn:* 100-800 mikrog dagligen.

#### *Administrering en gång dagligen*

Den dagliga dosen delas vanligtvis upp i 1-2 administreringstillfällen. Administrering en gång dagligen kan övervägas vid behandling av lindrig och medelsvår astma hos både vuxna och barn i åldern  $\geq 6$  år, om underhållsdosen är 100-400 mikrog budesonid dagligen. Administrering en gång dagligen kan påbörjas hos patienter som inte tidigare har fått steroidbehandling eller vars behandling är under god kontroll med en inhalerad steroid. Dosen kan tas antingen på morgonen eller på kvällen. Om astmasymtomen förvärras ska administreringstillfällena och den dagliga dosen ökas.

#### *Insättande av effekt*

Vid insättning av inhalationsbehandling av astma med Pulmicort Turbuhaler, kan astmasymtomen lindras redan inom 24 timmar, även om den bästa effekten vanligen uppnås inom 1-2 veckor.

#### *Anvisningar för korrekt användning av Pulmicort Turbuhaler*

Från Pulmicort Turbuhaler transporteras läkemedlet till lungorna genom inhalationen, och därför är det viktigt att ge patienten anvisningar om rätt inhalationsteknik.

#### *Observera! Det är viktigt att instruera patienten*

- att noggrant läsa bruksanvisningen i den medföljande bipacksedeln
- att andas in kraftigt och djupt genom munstycket så att en optimal dos transporteras till lungorna
- att inte andas ut genom munstycket
- att gurgla munnen med vatten och spotta ut vattnet efter varje inhalationstillfälle för att minska risken för kandidos i orofarynx.

Det är möjligt, att patienten inte smakar eller känner någon medicin, vilket beror på att så liten mängd substans dispenserar.

#### *Patienter som inte använder glukokortikosteroider*

Patienter som behöver underhållsbehandling av astma kan ha nytta av Pulmicort Turbuhaler genom att följa dosrekommendationerna i tabellen ovan. Om initialdosen inte är tillräckligt effektiv erhålls vanligtvis en bättre effekt vid större doser.

#### *Patienter som använder inhalerade glukokortikosteroider*

Kliniska studier har visat att effekten är bättre om samma mängd budesonid inhaleras med Turbuhaler än med inhalationsspray (pMDI). Vid byte från Pulmicort inhalationsspray till Pulmicort Turbuhaler kan dosen minskas med upp till hälften om patientens astma är väl kontrollerad. När patienten byter

från någon annan inhalerad glukokortikoid till Pulmicort Turbuhaler kan dosen minskas. Efter bytet bör behandlingen fortsätta under en tid med motsvarande steroidal dos av Pulmicort Turbuhaler som före bytet.

#### Astma

Pulmicort Turbuhaler kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. ***När överföringen från orala steroider till Pulmicort Turbuhaler påbörjas, ska patienten befinna sig i en relativt stabil fas. En hög dos av Pulmicort Turbuhaler ges sedan i kombination med den tidigare använda orala steroiddosen i omkring 10 dagar.***

***Därefter ska den orala steroiddosen gradvis reduceras (med till exempel 2,5 milligram prednisolon, eller motsvarande, varje månad) till lägsta möjliga nivå. I många fall är det möjligt att helt byta ut den orala steroiden mot Pulmicort Turbuhaler.*** För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt 4.4.

Vid utsättning av oral glukokortikosteroidbehandling kan vissa patienter uppleva symtom på systemisk kortikosteroidbrist, t.ex. led- och/eller muskelsmärta, trötthet och depression, även om lungfunktionen förblir densamma eller till och med förbättras. Ansträngningar måste göras för att fortsätta behandlingen med Pulmicort Turbuhaler trots detta. Samtidigt bör objektiva tecken på eventuell binjureinsufficiens monitoreras. Vid tecken på binjureinsufficiens bör dosen av systemisk kortikosteroid tillfälligt ökas, varefter dess gradvisa utsättning genomförs i en något långsammare takt. Under övergångsperioden kan en ökning av systemisk kortikosteroidbehandling vara nödvändig p.g.a. stress eller svåra astmaattacker.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Budesonid är inte avsett för snabb lindring av akuta astmaepisoder där det krävs en inhalerad kortverkande bronkodilaterare. Om kortverkande bronkodilationsbehandling inte är effektiv eller om patienten behöver fler inhalationer än vanligt ska patienten konsultera en läkare. I sådana fall bör hänsyn tas till behovet av ökad antiinflammatorisk läkemedelsbehandling, t.ex. ökas dosen av inhalerad budesonid eller så påbörjar patienten en oral kortikosteroidkur.

Särskild försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter som överförs från orala glukokortikoider, eftersom det finns risk för kvardröjande nedsatt binjurefunktion under avsevärd tid. Patienter som tidigare kortvarigt behandlats med särskilt höga doser av glukokortikoider eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade dosen av inhalerade kortikosteroider kan också vara i riskzonen. Dessa patienter kan eventuellt uppvisa tecken och symtom på binjurebarkinsufficiens då de utsätts för olika stressituationer. Tillägg av orala glukokortikoider bör övervägas i samband med perioder av stress eller kirurgisk behandling.

Under övergång från oral steroidterapi till Pulmicort Turbuhaler kan patienten uppleva en diffus sjukdomskänsla, bl.a. med muskel- och ledvärk. Om, i sällsynta fall, trötthet, huvudvärk, illamående eller kräkningar skulle uppträda, bör en glukokortikosteroidbrist misstänkas. I dessa fall kan ibland en tillfällig ökning av den orala glukokortikosteroidal dosen vara nödvändig.

Oral steroidbehandling som ersätts med inhalationsbehandling avslöjar ibland allergier, t.ex. allergisk rinit och allergiskt eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen. Dessa allergier bör behandlas enligt symtomen med antihistamin och/eller lokalbehandling.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar. Farmakokinetiken för intravenös budesonid är emellertid likartad hos patienter med

cirros som hos friska individer. Nedsatt leverfunktion påverkar farmakokinetiken av en oral budesoniddos, vilket visar sig som en ökning av biotillgängligheten. Detta har ändå inte stor betydelse vid användning av Pulmicort Turbuhaler, eftersom oralt läkemedel utgör en mycket låg andel av biotillgängligheten vid inhalationsterapi.

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med akut eller latent lungtuberkulos, och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

Oral kandidos kan uppkomma vid behandling med inhalede kortikosteroider. Denna infektion kan kräva behandling med lämpligt antimykotikum och hos vissa patienter kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen (se även avsnitt 4.2).

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Om detta inträffar, ska behandlingen med inhalerat budesonid omedelbart avbrytas, patienten bedömas och alternativ behandling vid behov sätts in.

*In vivo*-studier har visat att oralt ketokonazol och itraconazol (kända hämmare av CYP3A4-aktivitet i levern och på tarmslemhinnan, se även avsnitt 4.5) kan öka patientens systemiska exponering för budesonid. Samtidig användning av ketokonazol, HIV-proteashämmare eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt (se även avsnitt 4.5). Detta har ingen klinisk signifikans under kortvarig behandling (behandlingstid 1-2 veckor), men ska beaktas om behandlingen är långvarig.

Den lokala och systemiska långsiktiga effekten av Pulmicort Turbuhaler på människa är inte helt känd. Dosen bör gradvis minskas till den lägsta underhållsdos vid vilken patienten förblir asymtomatisk. Läkaren ska noga övervaka tillväxten hos barn och ungdomar som får kortikosteroidbehandling och väga fördelarna med kortikosteroidbehandling och astmans terapeutiska balans mot eventuell tillväxthämning.

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 tillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

### *Synrubbning*

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

### *Påverkan på tillväxt*

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalede kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhaled kortikosteroid. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecialist övervägas.

### *Pneumoni hos patienter med KOL*

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla

studier.

Det finns ingen slutgiltig evidens för skillnader inom klassen inhalede kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

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

Inga interaktioner med något av de läkemedel som används för att behandla astma har konstaterats för budesonid.

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol och itraconazol, kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger (se avsnitt 4.4). Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Begränsade data för hög dos inhalede budesonid indikerar att markanta öknings av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalede budesonid (engångsdos på 1 000 mikrog).

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

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

Vid rekommenderade doser har cimetidin en ringa men kliniskt insignifikant effekt på plasmakoncentrationerna av budesonid.

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

##### Graviditet

De flesta resultat från prospektiva epidemiologiska studier och data, som inkommit efter godkännande för försäljning i hela världen, har inte kunnat påvisa en ökad risk för biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet på grund av användning av inhalede budesonid under graviditet.

Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Liksom för andra läkemedel som administreras under graviditeten ska nyttan av administrering av budesonid för modern vägas mot risken för fostret. Om glukokortikosteroidbehandling är nödvändig under graviditeten rekommenderas inhalede steroider som behandling, eftersom de orsakar färre systemiska biverkningar än orala doser av glukokortikosteroider med samma effekt.

##### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjölk hos människa. Vid terapeutiska doser av Pulmicort Turbuhaler bedöms dock risken för effekter på barn som ammas vara osannolik. Pulmicort Turbuhaler kan användas under amning.



Underhållsbehandling av ammande astmatiska mödrar med inhalerad budesonid (200 eller 400 mikrog två gånger dagligen) orsakar obetydlig systemisk exponering för budesonid hos ammade barn.

I en farmakokinetisk studie uppskattades den dagliga dosen som barn exponeras för vara 0,3 % av den dagliga dosen för modern vid båda dosnivåerna, och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos barn uppskattades vara 1/600 av plasmakoncentrationerna uppmätta hos modern, förutsatt att biotillgängligheten av budesonid som intas av barnet är 100 %. Nivåerna av budesonid i barnens plasmaprover var inte mätbara.

Baserat på data från inhalerad budesonid och eftersom samma andel budesonid absorberas från olika doser, antas det ammade barnets exponering vara låg när budesonid administreras i terapeutiska doser och med terapeutiska dosintervall i näsan, som inhalation, oralt eller rektalt.

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

Budesonid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Baserat på kliniska studier, litteraturreporter och erfarenheter efter marknadsföring kan följande biverkningar uppträda.

##### Lista med biverkningar i tabellform

Frekvenserna definieras enligt följande:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Läkemedelsbiverkningar efter organsystem				
Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	kandidos i orofarynx, pneumoni (hos KOL-patienter)			
<i>Immunsystemet</i>			omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, urtikaria, kontaktdermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion	
<i>Endokrina systemet</i>			tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad tillväxt*	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		tremor		
<i>Ögon</i>		katarakt**, dimsyn (se även avsnitt 4.4)		glaukom
<i>Psykiska</i>		ångest***,	rastlöshet, nervositet,	sömnstörningar,

<i>störningar</i>		depression***	beteendeförändringar (främst hos barn)	psykomotorisk hyperaktivitet, aggression
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	hosta, halsirritation		bronkospasm, dysfoni, heshet	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			blåmärken	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		muskelkramp		

#### \* **Pediatrik population**

På grund av risken för hämmad tillväxt i den pediatrika populationen ska tillväxten kontrolleras regelbundet, så som beskrivs i avsnitt 4.4.

#### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

I sällsynta fall kan inhalationsläkemedel av en tills vidare okänd anledning orsaka bronkospasm.

I sällsynta fall kan fynd eller symtom på systemisk glukokortikosteroid effekt förekomma, inklusive binjureinsufficiens. Biverkningar från användning av inhälerade glukokortikosteroider kan eventuellt bero på dos, exponeringstid, interaktioner och tidigare steroidexponering, såväl som individuell känslighet.

\*\* Även i placebokontrollerade studier rapporterades katarakt som mindre vanlig biverkning i placebogruppen.

\*\*\* Kliniska studier med 13 119 patienter som använde inhälerad budesonid och 7 278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av ångest var 0,52 % för inhälerad budesonid och 0,63 % för placebo. Frekvensen av depression var 0,67 % för inhälerad budesonid och 1,15 % för placebo.

#### **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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Akut överdosering med Pulmicort, även höga doser, har ingen klinisk signifikans.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer ATC-kod: R03BA02.

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

### *Lokal antiinflammatorisk effekt*

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter såsom hämning av frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av det cellmedierade immunsvaret, är sannolikt viktiga. Budesonids aktivitet mätt som affinitet till glukokortikosteroidreceptorer är ca 15 gånger högre än den för prednisolon.

I en klinisk studie på astmapatienter, i vilken samma plasmakoncentrationer producerades med inhalerad och oral budesonid, var den terapeutiska effekten av inhalerad budesonid till stor del hänförlig till dess direkta effekt på luftvägarna.

Budesonid har i provokationstester på djur och människor visat sig ha antianafylaktisk och antiinflammatorisk effekt, vilket manifesteras som en minskning av bronkial obstruktion orsakad av både omedelbar och fördröjd allergisk reaktion.

### *Exacerbation av astma*

Budesonid som inhaleras en eller två gånger dagligen har visats minska astmaexacerbationer hos både vuxna och barn.

### *Ansträngningsastma*

Budesonid som inhaleras en eller två gånger dagligen har visats vara effektivt i att förhindra ansträngningsinducerad bronkial sammandragning.

### *Andningsvägarnas reaktivitet*

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

### *Aktivitet i HPA (hypotalamus-hypofys-binjureaxeln)*

I studier hos friska frivilliga behandlade med budesonid som inhalationspulver med Turbuhaler har dosrelaterad suppression av plasma- och urinkortisol observerats. Vid rekommenderade doser orsakar Pulmicort Turbuhaler signifikant lägre effekt på binjurefunktionen än prednisolon 10 mg, visat via ACTH-tester.

### *Tillväxt*

En initial liten, men i allmänhet övergående, tillväxtminskning (ca 1 cm) har observerats som vanligtvis uppstår under det första behandlingsåret. Praktiska långtidsstudier i klinisk miljö tyder på att barn och ungdomar som behandlas med inhalerat budesonid i genomsnitt uppnår sin vuxna mållängd. I en annan studie randomiserades i genomsnitt 9-åriga barn med lindrig astma till att få budesonid 400 mikrogram dagligen eller placebo som dubbelblind behandling. Dosen av budesonid titrerades i allmänhet inte till lägsta effektiva dos. Den dubbelblinda behandlingen varade i 4–6 år. I observationen under uppföljningsperioden var barn och ungdomar som tidigare randomiserades till att få inhalerat budesonid i genomsnitt 1,2 cm kortare som vuxna än de som randomiserades till att få placebo. Se avsnitt 4.4 om titrering till lägsta effektiva dos och om övervakning av tillväxten hos barn.

### *Klinisk säkerhet*

#### *Pediatrisk population*

Utvärderingar med spaltlampa genomfördes hos 157 barn (5–16 år gamla), som behandlats med en genomsnittlig daglig dos på 504 mikrog inhalerat budesonid i 3–6 år. Resultaten jämfördes med 111 åldersmatchade astmatiska barn. Inhalerat budesonid var inte förknippat med ökad förekomst av bakre subkapsulär katarakt.

#### *Påverkan på plasmakortisolkoncentration*

I studier hos friska frivilliga behandlade med Pulmicort Turbuhaler har dosrelaterad suppression av plasma- och urinkortisol observerats. Vid rekommenderade doser orsakar Pulmicort Turbuhaler signifikant lägre effekt på binjurefunktionen än prednisolon 10 mg, visat via ACTH-tester.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Efter inhalation via Pulmicort Turbuhaler uppnås maximala plasmakoncentrationer av budesonid (4,0 nmol/liter efter en dos på 800 mikrog) inom 30 minuter. Maximal plasmakoncentration och AUC-värdena ökar linjärt med dosen, men är något (20–30 %) högre efter upprepade doser (3 veckors behandling) än efter en engångsdos. Lungdepositionen hos friska försökspersoner uppskattades till  $34 \% \pm 10 \%$  av den uppmätta dosen (aritmetiskt medelvärde  $\pm$  SD), medan 22 % fanns kvar i munstycket och resten (ungefär 45 % av den uppmätta dosen) svaldes.

### *Distribution*

Budesonid har en distributionsvolym på ungefär 3 liter/kg. Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt 85–90 %.

### *Metabolism*

Budesonid genomgår en omfattande (~90 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

### *Eliminering*

Budesonids metaboliter utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, främst via njurarna. Inget oförändrat budesonid har detekterats i urin. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 liter/min) hos friska vuxna och den terminala halveringstiden för budesonid efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 2–3 timmar.

### *Linjäritet*

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

### *Pediatrisk population*

Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos astmatiska barn i åldern 4–6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos barn är ungefär 50 % högre än hos vuxna. Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos astmatiska barn. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Hos astmatiska barn som behandlades med Pulmicort Turbuhaler (800 mikrog som engångsdos) uppnåddes  $C_{\max}$  (4,85 nmol/liter) 13,8 minuter efter inhalation och minskade därefter snabbt; AUC var 10,3 nmol·h/l. Värdet för AUC är vanligtvis jämförbart med det som observeras hos vuxna vid samma dos, men  $C_{\max}$ -värdet tenderar att vara högre hos barn. Lungdepositionen hos barn (31 % av nominell dos) är likartad den som uppmätts hos friska vuxna (34 % av nominell dos).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta, subakuta och kroniska toxicitetsstudier visar att systemiska biverkningar av budesonid liknar biverkningar orsakade av andra glukokortikosteroider, t.ex. fördröjd viktökning samt atrofi hos lymfvävnad och binjurebarken.

Vid utvärdering med sex olika testmetoder konstaterades inga mutagena eller klastogena effekter hos budesonid.

I en karcinogenicitetsstudie på hanrättor observerades en ökad incidens av hjärngliom men detta observerades inte i en upprepade studie där antalet hjärngliom var samma i grupperna med aktiv substans (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetonid) och i kontrollgrupperna.

Förändringar i levern (primära levertumörer) som observerats i den ursprungliga karcinogenicitetsstudien på hanrättor noterades också i upprepade studier både hos försöksdjur som fick budesonid och hos försöksdjur som fick glukokortikosteroider som referensmedel. Dessa

förändringar beror förmodligen på receptoreffekten och är artspecifika.

Akkumulerad klinisk erfarenhet tyder inte på att budesonid eller andra glukokortikosteroider orsakar hjärngliom eller primära levercellstumörer hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut noggrant efter användning.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Turbuhaler är en flerdosinhalator tillverkad av plastdelar (huvudsakligen polyeten och polypropen), från vilken läkemedelsdosen frigörs vid inandning.

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrogram/dos: Varje inhalator innehåller 200 doser.

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrogram/dos: Varje inhalator innehåller antingen 100 eller 200 doser.

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrogram/dos: Varje inhalator innehåller 200 doser.

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

Se avsnitt 4.2.

#### *Dosindikator*

När det röda märket för första gången visas i övre delen av inhalatorfönstret finns det cirka 20 doser kvar. När den röda remsan har nått den nedre delen av fönstret doserar inhalatorn inte längre läkemedlet i rätt mängd och den ska kasseras. Ljudet som hörs vid skakning av inhalatorn kommer inte från den aktiva substansen, utan från torkmedlet.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca Oy  
Kägelstranden 18  
02150 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrogram/dos: 10933

Pulmicort Turbuhaler 200 mikrogram/dos: 10114

Pulmicort Turbuhaler 400 mikrogram/dos: 10115

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

Datum för det första godkännandet, 100 mikrogram/dos: 3.5.1993

Datum för det första godkännandet, 200 mikrogram/dos: 22.11.1989

Datum för det första godkännandet, 400 mikrogram/dos: 22.11.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 29.5.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.04.2023