

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonide Stada 0,25 mg/ml sumutinsuspensio

Budesonide Stada 0,5 mg/ml sumutinsuspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Budesonide Stada 0,25 mg/ml sumutinsuspensio

Yksi 2 ml:n kerta-annospakkaus sisältää 0,5 mg budesonidia.

Budesonide Stada 0,5 mg/ml sumutinsuspensio

Yksi 2 ml:n kerta-annospakkaus sisältää 1,0 mg budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Budesonide Stada on tarkoitettu kortikosteroidien käyttöä edellyttävien keuhkosairauksien hoitoon. Tällaisia sairauksia ovat esim.

- astma, kun inhalaatiosumutetta tai inhalaatiojauhetta ei voida käyttää,
- keuhkohtaumataudin paheneminen vaihtoehtona suun kautta otettaville kortikosteroideille,
- sairaalahoidon aikana ilmenevä hyvin vakava valekuristustauti (*laryngitis subglottica*).

Budesonide Stada -valmistetta EI ole tarkoitettu akuutin astmakohtauksen tai status asthmaticuksen ja apnean lievittämiseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Astma

Budesonide Stada -annostus on säädettävä potilaskohtaisen tarpeen mukaan. Annoksena on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa. Vuorokausiannos jaetaan kahteen lääkkeenottokertaan vuorokaudessa (aamulla ja illalla). Jos teho ei ole riittävä, vuorokausiannos voidaan jakaa 3 tai 4 kerta-annokseksi.

Jos halutaan saavuttaa suurempi terapeuttinen vaikutus, erityisesti potilailla, joilla limaneritys hengitysteissä ei ole runsasta, systeemisten vaikutusten pienemmän riskin vuoksi on suositeltavaa suurentaa Budesonide Stada -annosta sen sijaan, että annettaisiin yhdistelmähoitoa suun kautta annettavien kortikosteroidien kanssa.

## Hoidon aloitus

Kun hoito aloitetaan vaikea-asteisen astman aikana ja kun vähennetään suun kautta annettavien glukokortikoidien käyttöä tai lopetetaan suun kautta annettavien glukokortikoidien käyttö, suositellaan seuraavassa taulukossa esitettyjä budesonidin aloitusannoksia.

## Ylläpitohoito

Ylläpitoannos säädetään potilaskohtaisesti ja käytetään pienintä annosta, jolla potilas pysyy oireettomana. Budesonide Stada on tarkoitettu astman pitkäaikaiseen hoitoon.

## Enimmäisannos vuorokaudessa

Enimmäisvuorokausiannosta (2 mg budesonidia) harkitaan 6 kuukauden – 12 vuoden ikäisille lapsille vain siinä tapauksessa, että lapsella on vaikea astma, ja vain lyhytkestoiseksi hoidoksi.

## Suosittelut annos on:

### Taulukko 1

	Aloitusannos	Ylläpitoannos	Enimmäisannos vuorokaudessa
<b>Pikkulapset</b> (ikä 6–23 kuukautta) ja <b>lapset</b> (2–11 vuotiaat)	0,5–1 mg budesonidia kaksi kertaa vuorokaudessa	0,25–0,5 mg budesonidia kaksi kertaa vuorokaudessa	2 mg budesonidia
<b>Nuoret</b> (12–17-vuotiaat) ja <b>aikuiset</b>	1–2 mg budesonidia kaksi kertaa vuorokaudessa	0,5–1 mg budesonidia kaksi kertaa vuorokaudessa	4 mg budesonidia

### Taulukko 2 Budesonide Stada -valmisteen tilavuuden suhde annokseen

Budesonide Stada 0,25 mg/ml sumutinsuspension tilavuus	Annos, mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Budesonide Stada 0,5 mg/ml sumutinsuspension tilavuus	Annos, mg
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

## Ylläpitohoitona suun kautta annettavia glukokortikoideja saavat potilaat

Budesonide Stada voi korvata oraalisen glukokortikosteroidin tai mahdollistaa sen annoksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä hyvänä. Potilaan tilan pitää olla suhteellisen vakaa, kun aloitetaan siirtyminen suun kautta otettavista steroideista Budesonide Stada -hoitoon. Suuria Budesonide Stada -annoksia annetaan yhdessä aiemmin käytettyjen oraalisten steroidiannosten kanssa noin 10 päivän ajan. Tämän jälkeen oraalinen steroidiannos pienennetään asteittain (esimerkiksi pienennetään prednisoloniannosta 2,5 mg tai vastaava annoksen pienentäminen kuukausittain) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Oraalinen steroidi voidaan monesti korvata kokonaan Budesonide Stadalla. Katso lisätietoa suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön lopettamisesta kohdasta 4.4.

## Valekuristustauti

Valekuristustautia sairastaville pikkulapsille ja lapsille tavanomainen annos on 2 mg budesonidia. Tämä annetaan kerta-annoksena tai kahtena 1 mg:n annoksena niin, että toinen annos annetaan 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä. Annostelu voidaan toistaa 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kunnes potilaan kliininen tila paranee.

### Keuhkohtaumatauti

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa potilaiden vuorokausiannos on 1–2 mg budesonidia. Hoito jaetaan kahdeksi annokseksi, jotka annetaan 12 tunnin välein, kunnes potilaan kliininen tila paranee.

Niitä annoksia varten, joita ei ole mahdollista toteuttaa näillä vahvuuksilla, tästä lääkkeestä on saatavilla muita vahvuuksia.

### Antotapa

Inhalaatioon

### *Ohjeet Budesonide Stada -valmisteen oikeaan käyttöön*

Budesonide Stada -sumutinsuspension inhalointiin tarvitaan inhalaatiolaite, jossa on sumutin ja kompressori. Budesonide Stada annetaan jet-sumuttimella (PARI LC PLUS) ja kompressorilla (PARI Boy SX), joissa on suokappale tai sopiva maski (PARI Baby -maski PARI Baby -kulmakappaleella). Sumutin liitetään ilmakompressoriin, jonka tuottama ilmavirtaus on 6–8 l/min. Täyttötilavuus on 2–6 ml. Sumutusaika ja vapautuva annos riippuvat hengitystavasta ja täyttötilavuudesta.

Tietoja ei ole saatavilla kulkeutumisesta ja kertymisestä keuhkoihin sumutinlaitteilla, joita ei ole tutkittu kehitysohjelmassa. Vaihtoehtoisella tutkimattomalla sumutinlaitteella vaikuttava aine saattaa kertyä keuhkoihin eri tavalla, mikä puolestaan saattaa muuttaa valmisteen tehoa ja turvallisuutta, jolloin annoksen muuttaminen saattaa olla välttämätöntä.

Kerta-annospakkaus irrotetaan liuskasta, ravistetaan voimakkaasti 30 sekunnin ajan ja avataan kiertämällä siiveke irti. Kerta-annospakkauksen sisältö puristetaan varovasti sumuttimen kuppiin. Tyhjä kerta-annospakkaus heitetään pois ja sumuttimen kupin kansi laitetaan takaisin paikoilleen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.  
Käyttämätön suspensio on heitettävä pois välittömästi.

Potilaalle on neuvottava, miten Budesonide Stada -valmistetta käytetään oikein. Lapset saavat käyttää Budesonide Stada -valmistetta vain aikuisen valvonnassa.

### **On tärkeää kertoa potilaalle, että**

- jokaisen sumuttimen mukana toimitettavat sumutinlaitteen käyttöohjeet on luettava huolellisesti
- ultraäänisumuttimet eivät sovi Budesonide Stada -valmisteen antamiseen, joten niitä ei saa käyttää
- suunielun Candida-infektion riskin minimoimiseksi potilaan on huuhdottava suu vedellä inhaloinnin jälkeen ja inhaloitava ennen aterioita, jos mahdollista.
- kasvojen iho on pestävä vedellä kasvomaskein käytön jälkeen kasvojen ihon ärtymisen estämiseksi
- sumutin on puhdistettava ja säilytettävä asianmukaisesti valmistajan ohjeiden mukaisesti.

### **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 astmakohtauksien nopeaan lievittämiseen, vaan tuolloin tarvitaan inhaloitavaa lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkettä.

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

Potilaat, jotka eivät tarvitse steroidihoitoa: Terapeuttinen vaikutus saavutetaan yleensä 10 päivässä. Jos potilaan keuhkoputkiin erittyy runsaasti limaa, aluksi voidaan antaa lyhyt (noin 2 viikon pituinen) lisähoito suun kautta annettavalla kortikosteroidilla. Suun kautta annettavan hoidon jälkeen Budesonide Stada -hoidon pitäisi riittää yksinään.

Potilaat, jotka tarvitsevat steroidihoitoa: Potilaan tilan pitää olla suhteellisen vakaa, kun aloitetaan siirtyminen suun kautta annettavasta kortikosteroidihoidosta Budesonide Stada -hoitoon. Budesonide Stada -annoksia annetaan yhdessä aiemmin käytettyjen oraalisten steroidiannosten kanssa noin 10 päivän ajan.

Tämän jälkeen oraalinen steroidiannos pienennetään asteittain (esimerkiksi pienennetään prednisoloniannosta 2,5 mg tai vastaava annoksen pienentäminen kuukausittain) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Oraalinen kortikosteroidi voidaan monesti korvata kokonaan Budesonide Stadalla.

Suun kautta annettavasta hoidosta Budesonide Stada -hoitoon siirtymisen aikana kortikosteroidin systeeminen vaikutus yleensä heikkenee, mikä saattaa aiheuttaa allergia- tai niveltulehdusoireita, kuten nuhaa, ihottumaa ja lihas- ja nivelkipua. Näitä oireita pitää hoitaa. Harvinaisissa tapauksissa on syytä epäillä systeemistä puutteellista glukokortikoidivaikutusta, jos potilaalla ilmenee väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Tällaisissa tapauksissa on joskus välttämätöntä väliaikaisesti suurentaa suun kautta annettavien glukokortikoidien annosta.

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen kohdalla, potilaalla saattaa ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi, jolloin potilaan hengitys alkaa vinkua heti annostelun jälkeen. Tällaisessa tilanteessa hoito inhaloitavalla budesonidilla on lopetettava välittömästi, potilas on tutkittava ja tarvittaessa on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Potilailla saattaa olla lisämunuaisten toiminnan heikentymisen riski, jos he ovat tarvinneet kortikosteroidihoitoa akuutisti suurella annoksella tai pitkäaikaista hoitoa inhaloitavilla kortikosteroideilla suurimmalla suositellulla annoksella. Tällaisilla potilailla saattaa ilmetä vaikeissa stressitilanteissa lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita. Stressin tai elekttiivisen leikkauksen yhteydessä tällaisille potilaille on harkittava systeemisen kortikosteroidihoidon lisäämistä.

Kaikkien inhaloitavien kortikosteroidien käyttöön saattaa liittyä systeemisiä vaikutuksia, etenkin pitkäaikaisesti määrättyillä suurilla annoksilla. Tällaisia vaikutuksia ilmenee selvästi epätodennäköisemmin inhalaatiohoidon kuin suun kautta annettavan kortikosteroidihoidon yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmissä tapauksissa psykologiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Siksi on tärkeää, että inhaloitavia kortikosteroideja käytettäessä haetaan pienin vaikuttava annos, jolla astman oireet pysyvät hallinnassa.

Heikentynyt maksan toiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon pienentäen eliminaationopeutta ja suurentaen systeemistä altistusta. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset on hyvä tiedostaa.

Laskimoon annetun budesonidin plasmapuhdistuma on kuitenkin kirroosipotilailla samanlainen kuin terveillä henkilöillä. Heikentynyt maksan toiminta vähentää ensikierron metaboliaa, mikä suurentaa suun kautta otetun budesonidin systeemistä hyötyosuutta. Tämän kliinistä merkitystä Budesonide Stada -hoidolle ei tunneta, koska inhaloitavasta budesonidista ei ole tietoja, mutta voidaan odottaa, että pitoisuudet plasmassa suurenevat ja sitä kautta systeemisten haittavaikutusten riski suurenee.

On odotettavissa, että samanaikainen hoito CYP3A:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, HIV-proteasiin estäjillä ja kobisistaattia sisältävillä valmisteilla suurentaa kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riskiä. Ellei saavutettava hyöty ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski samanaikaisessa hoidossa, jolloin potilasta on seurattava, näitä yhdistelmiä on vältettävä. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin on oltava mahdollisimman pitkä. Lisäksi on harkittava budesonidiannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.5).

Inhaloitavan kortikosteroidihoidon aikana saattaa ilmetä suun kandidiaasia. Tämän infektion hoito saattaa edellyttää asianmukaista sienilääkitystä ja joidenkin potilaiden kohdalla hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. myös kohta 4.2).

#### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, sairaalahoitoa vaativa keuhkokuume mukaan lukien. Keuhkokuumeriskin suurenemisesta steroidiannoksen suurenemisen myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Keuhkokuumeriskin suuruuden luokkaeroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole vakuuttavaa kliinistä näyttöä.

Lääkärien on syytä seurata keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakointi, korkea ikä, pieni painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

#### Näköhäiriöt

Systeemisen tai paikallisen kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla ilmenee esimerkiksi näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, pitää harkita potilaan ohjaamista silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on ilmoitettu systeemisen tai paikallisen kortikosteroidien käytön jälkeen.

### **Pediatriset potilaat**

#### Vaikutukset kasvuun

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvua suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen ja inhaloitavan kortikosteroidin annosta on pyrittävä mahdollisuuksien mukaan pienentämään pienimpään sellaiseen annokseen, jolla astma pysyy hallinnassa. Kortikosteroidihoidon hyötyjä ja kasvun hidastumisen mahdollisia riskejä täytyy punnita huolellisesti. On myös harkittava lähetettä lasten keuhkotautien erikoislääkärin hoitoon.

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

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Siksi tämän entsyymin estäjät, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, troleandomysiini, HIV-proteasasin estäjät ja kobisistaattia sisältävät valmisteet voivat suurentaa systeemistä budesonidialtistusta (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Näitä yhdistelmiä on vältettävä, koska annossuosituksia tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin pitää olla mahdollisimman pitkä, ja lisäksi voidaan harkita budesonidiannoksen pienentämistä.

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

Kortikosteroidien kohonneita pitoisuuksia plasmassa ja vaikutusten voimistumista on havaittu naisilla, jotka käyttävät myös estrogeenejä ja hormonaalista ehkäisyä, mutta budesonidin ja pieniannoksisen oraalisen yhdistelmäehkäisytabletin samanaikaisen käytön yhteydessä ei ole havaittu tällaista vaikutusta.

Koska lisämunuaisten toiminta saattaa heikentyä, aivolisäkkeen vajaatoimintaa mittaava ACTH-koe saattaa antaa vääriä tuloksia (pieniä arvoja).

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

##### Raskaus

Tiedot noin 2 000 raskaudenaikaisesta altistuksesta eivät viittaa suurentuneeseen teratogeeniseen riskiin inhaloitavan budesonidin käytön yhteydessä. Eläintutkimuksissa glukokortikoidien on osoitettu indusoivan epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämä ei ole todennäköistä ihmisellä käytettäessä suositusannoksia.

Eläintutkimuksissa on myös havaittu, että runsas glukokortikoidien käyttö ennen syntymää liittyy kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen, aikuisiän sydän- ja verisuonisairauteen ja pysyviin muutoksiin glukokortikoidireseptorien tiheydessä, välittäjäaineenvaihduntaan ja käyttäytymiseen annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin teratogeeniset annokset.

Budesonidin käyttö raskauden aikana edellyttää äidille hoidosta koituvien hyötyjen vertaamista sikiöön kohdistuviin riskeihin.

##### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Budesonidia terapeuttisilla annoksilla käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imettävään lapseen. Budesonidia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Astmaa sairastavan imettävän äidin ylläpitohoito inhaloitavalla budesonidilla (200 tai 400 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa) aiheuttaa merkityksettömän vähäisen systeemisen budesonidialistuksen imettävälle lapselle.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsen vuorokausiannoksen arvioitiin olevan 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta molemmilla annostasoilla, ja lapsella keskimääräisen pitoisuuden arvioitiin olevan plasmassa 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen oraalinen hyötyosuus on lapsella 100 %. Budesonidin pitoisuudet olivat lasten plasmanäytteissä toteamisrajan alapuolella.

Inhaloitavasta budesonidista saatujen tietojen perusteella ja koska budesonidin farmakokinetiikka nenään, inhalaationa, suun kautta tai rektaalisesti antamisen jälkeen on lineaarista terapeuttisilla annosväleillä, imettävän lapsen altistumisen oletetaan olevan vähäistä, kun budesonidia annetaan terapeuttisina annoksina.

##### Hedelmällisyys

Budesonidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Budesonidihoito ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Budesonide Stada -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Lääkkeen haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen. 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).

Haittavaikutusten todennäköisyys saattaa liittyä ikään, munuaisten toimintaan ja potilaan tilaan.

**Taulukko 3 Lääkkeen haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	Yleinen	suunielun kandidiaasi keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Harvinainen	välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet*, kuten ihottuma, kosketusihottuma, nokkosihottuma, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot
<b>Umpieritys</b>	Harvinainen	systemisten kortikosteroidivaikutusten merkit ja oireet, mukaan lukien lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen ja kasvun hidastuminen**
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Harvinainen	psyykkomotorinen hyperaktiivisuus aggressiivisuus muutokset käyttäytymisessä levottomuus hermostuneisuus (pääasiassa lapsilla)
	Melko harvinainen	ahdistuneisuus masennus
	Tuntematon	unihäiriöt
<b>Hermosto</b>	Melko harvinainen	vapina***
<b>Silmät</b>	Melko harvinainen	kaihi näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
	Tuntematon	Glaukooma
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleinen	yskä äänen käheys**** kurkun ärsytys
	Harvinainen	bronkospasmi ääntöhäiriö (dysfonia)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Harvinainen	mustelmat
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Melko harvinainen	lihaskouristukset osteoporoosi (pitkäaikaisessa käytössä)

\* ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla, kasvojen ihon ärtyminen

\*\* ks. Pediatriset potilaat alla

\*\*\* perustuu kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin esiintymistiheyyksiin

\*\*\*\* harvinainen lapsilla

Inhaloitavien glukokortikoidien käytön yhteydessä saattaa joskus ilmetä merkkejä tai oireita systeemistä glukokortikoidien haittavaikutuksista, jotka todennäköisesti ilmenevät annoksen, altistusajan, samanaikaisen tai aiemman kortikosteroidialtistuksen ja yksilöllisen herkkyyden mukaan (ks. kohta 4.4).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suunielun Candida-infektio johtuu lääkekertymistä. Riskiä pienennetään kehottamalla potilasta huuhtomaan suu vedellä aina lääkkeen annostelun jälkeen ja inhaloimaan ennen ateriaa.

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen kohdalla, potilaalla saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi (ks. kohta 4.4).

Joissakin tapauksissa, joissa on käytetty sumutinta kasvomaskin kanssa, on ilmennyt yliherkkyysoireita ihon ärtymistä kasvoilla. Ärsytyksen välttämiseksi kasvojen iho pitää pestä vedellä kasvomaskin käytön jälkeen.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitettiin kaihia melko harvinaisena haittavaikutuksena myös lumeryhmässä.

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

Keuhkokuumeen riski on suurentunut potilailla, joilla on äskettäin todettu keuhkohtaumatauti ja jotka aloittavat inhaloitavien kortikosteroidien käytön. Kahdeksaan kliiniseen tutkimukseen osallistui 4 643 keuhkohtaumatautipotilasta, jotka saivat budesonidia, ja 3 643 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan muita lääkkeitä kuin inhaloitavia kortikosteroideja. Näiden yhdistettyjen tutkimusten painotettu arviointi ei kuitenkaan osoittanut suurentunutta keuhkokuumeriskiä. Näistä kahdeksasta tutkimuksesta seitsemän tulokset on julkaistu meta-analyysinä.

### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden kasvun hidastumisen riskin vuoksi kasvua on seurattava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Yliannostuksen oireet

Akuutti yliannostus suurillakaan budesonidiannoksilla ei ole kliinisesti merkityksellinen. Budesonidiin liittyvää akuuttia toksisuutta ei tunneta. Lyhytaikaisen yliannostuksen tapauksessa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toiminta suppressoituu. Pitkäaikaisen yliannostuksen kyseessä ollessa lisämunuaiskuoren atrofia on mahdollinen. Merkkejä glukokortikoidien vaikutuksista voidaan todeta. Stressiin sopeutuminen saattaa heikentyä.

### Yliannostuksen hoito

Lyhytaikainen yliannostus ei edellytä erityistä ensihoitoa. Jos Budesonide Stada -inhalaatiohoitoa jatketaan suositellulla annoksella, hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toiminnan pitäisi palautua normaaliksi 1–2 vuorokauden kuluessa.

Stressitilanteet voivat edellyttää ”kortikosteroidisuojausta”, kuten suuren hydrokortisoniannoksen antamista.



Lisämunuaiskuoren atrofian tapauksessa potilaan on katsottava tarvitsevan steroidihoitoa ja potilaalle on annettava systeemistä kortikosteroidihoitoa ylläpitoannoksella.

Budesonide Stada sisältää 0,1 mg/ml dinatriumedetaattia, jonka on osoitettu aiheuttavan keuhkoputkien supistumista yli 1,2 mg/ml:n pitoisuuksina.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot; glukokortikoidit.

ATC-koodi: R03BA02.

#### Vaikutusmekanismi

Budesonidi on glukokortikoidi, jolla on voimakas paikallinen kortikosteroidaalinen vaikutus sekä anti-inflammatorisia, antiallergisia, antiöksidatiivisia ja antiedemisia vaikutuksia ja johon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat pienempiä kuin suun kautta otettavilla kortikosteroideilla. Näiden ominaisuuksien ansiosta voidaan saavuttaa seuraavat vaikutukset keuhkoissa:

1. Syöttösoluista, basofiileistä ja makrofageista peräisin olevien välittäjäaineiden muodostus, kertyminen ja vapautuminen estyvät.
2. Keuhkoputkien hyperreaktiivisuus ulkopuolisia ärsykejä kohtaan vähenee.
3. Kolinergiset ärsykkeet vähenevät, mikä vähentää eritteiden tuotantoa.
4. Epiteeli- ja endoteelikalvot vahvistuvat.
5. Tulehdusoireet (turvotus ja solulinfiltraatio) vähenevät.
6. Beeta-2-sympatomimeettien teho suurenee (permissiivinen vaikutus).

Tiettyjen proteiinien, kuten makrokortiinin, induktiota on pohdittu budesonidin spesifisenä vaikutusmekanismina. Tällaisten proteiinien biosynteesiin kuluu jonkin aikaa, mikä selittää viiveen budesonidin täyden tehon saavuttamisessa.

Fosfolipaasi A2:ta estämällä makrokortiniin vaikuttaa tähän arakidonihappometaboliaan ja estää tulehduksen välittäjäaineiden, kuten leukotrieenien, synteesiä.

Kliinisesti merkittäviä systeemisiä haittavaikutuksia ei yleisesti ole odotettavissa edes pitkäaikaisessa käytössä, koska tahattomasti suun kautta tai infuusiona saatu budesonidi metaboloituu nopeasti maksassa.

Pitkäaikaisessa käytössä ei ole havaittu keuhkoputkien limakalvon atrofiaa.

#### *Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus*

Glukokortikoidien tarkkaa vaikutusmekanismia astman hoidossa ei täysin tunneta. Anti-inflammatorisilla vaikutuksilla, kuten tulehduksen välittäjäaineiden vapautumisen inhibitiolla ja sytokiinivälitteisen immuunivasteen inhibitiolla, on todennäköisesti suuri merkitys.

Astmapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin inhaloitavaa ja suun kautta otettavaa budesonidia annoksina, jotka oli laskettu niin, että saavutettiin yhtä suuri systeeminen hyötyosuus, saatiin lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevää näyttöä tehosta inhaloidulla, mutta ei suun kautta otetulla budesonidilla. Siten inhaloitavan budesonidin tavanomaisten annosten terapeuttinen vaikutus saattaa suureksi osaksi johtua sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Altistustutkimuksessa osoitettiin, että budesonidin antaminen neljän viikon ajan ennen hoitoa vähensi keuhkoputkien supistumista sekä välittömässä että myöhäisissä astmaattisissa reaktioissa.

### *Vaikutuksen alkaminen*

Jauheinhalaattorilla annetun, suun kautta inhaloidun budesonidin kerta-annoksen keuhkojen toimintaa parantava vaikutus saavutettiin muutaman tunnin kuluessa. Jauheinhalaattorilla annetun, suun kautta inhaloidun budesonidin terapeuttisen käytön jälkeen keuhkojen toimintaa parantava vaikutus on todettu 2 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta, vaikka suurin hyöty saatetaan saavuttaa vasta 4 viikon kuluttua.

### *Hengitysteiden reaktiivisuus*

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

### *Rasitusastma*

Inhalaationa annettavaa budesonidia on käytetty tehokkaasti ehkäisemään rasitusastmaa pitkäaikaisessa käytössä. Budesonidi vähentää hengitysteiden reaktiivisuutta histamiinille ja metakoliinille potilailla, joilla on hyperreaktiiviset hengitystiet.

### *Kasvu*

Lyhyen aikavälin tutkimuksissa on havaittu lievää ja yleensä ohimenevää kasvun hidastumista, yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana. Pitkän aikavälin havainnoivat tutkimukset viittaavat siihen, että inhaloitavia kortikosteroideja saaneet lapset ja nuoret saavuttavat aikuisiällä odotettavissa olevan keskimääräisen pituutensa. Yhdessä tutkimuksessa annettiin lapsille jauheinhalaattorilla inhaloitavaa budesonidia suurella annoksella (400 mikrogrammaa vuorokaudessa) enintään 6 vuoden ajan, eikä annosta säädetty pienimmäksi tehokkaaksi annokseksi. Nämä lapset olivat aikuisina keskimäärin 1,2 cm lyhyempiä kuin lapset, jotka olivat saaneet lumelääkettä yhtä pitkällä ajanjaksolla. Ks. kohdasta 4.4 tietoja annoksen säätämisestä pienimmäksi tehokkaaksi annokseksi ja pituuskasvun seurannasta lapsilla.

### *Vaikutukset plasman kortisolipitoisuuteen*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa, jotka koskivat jauheinhalaattorilla annettavaa budesonidia, on todettu annoksesta riippuvainen vaikutus plasman ja virtsan kortisoliin. ACTH-kokeet osoittavat, että suositeltuina annoksina jauheinhalaattorilla käytetyn budesonidin vaikutus lisämunuaisten toimintaan on prednisonin 10 mg:n annosta huomattavasti vähäisempi.

## Pediatriset potilaat

### *Kliiniset tiedot – astma*

Budesonidin tehoa on arvioitu lukuisissa tutkimuksissa, ja budesonidin on osoitettu olevan tehokas sekä aikuisilla että lapsilla, kun sitä annetaan kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa jatkuvan astman ennaltaehkäisevänä hoitona. Jäljempänä on mainittu esimerkkejä näistä tutkimuksista.

### *Kliiniset tiedot – kuristustauti*

Useissa kuristustautia sairastavilla lapsilla tehdyissä tutkimuksissa on verrattu budesonidia ja lumelääkettä. Jäljempänä on mainittu esimerkkejä tutkimuksista, joissa on arvioitu budesonidin käyttöä kuristustautia sairastavien lasten hoidossa.

### *Teho lievää tai keskivaikeaa kuristustautia sairastavilla lapsilla*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 87 lasta (ikä 7 kuukaudesta 9 vuoteen), jotka olivat sairaalahoidossa ja joilla oli kliinisenä diagnoosina kuristustauti. Tutkimuksessa selvitettiin, parantaako budesonidi kuristustaudin oireita kuvaavia pistemääriä ja lyhentääkö se sairaalahoitoa. Tutkittaville annettiin aloitusannos budesonidia (2 mg) tai lumelääkettä ja sen jälkeen joko budesonidia 1 mg tai lumelääkettä 12 tunnin välein. Budesonidi paransi tilastollisesti merkitsevällä tavalla kuristustaudin oireita kuvaavaa pistemäärää 12 ja 24 tunnin kohdalla ja 2 tunnin kohdalla potilailla, joiden kuristustaudin oireita kuvaava pistemäärä oli aluksi yli 3. Sairaalahoito myös lyheni 33 %.

### *Teho keskivaikeaa tai vaikeaa kuristustautia sairastavilla lapsilla*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin budesonidin ja lumelääkkeen tehoa kuristustaudin hoidossa 83 pikkulapsella ja lapsella (ikä 6 kuukaudesta 8 vuoteen), jotka olivat sairaalahoidossa kuristustaudin vuoksi. Potilaat saivat joko budesonidia 2 mg tai lumelääkettä 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kunnes heidät kotiutettiin sairaalasta. Kuristustaudin oireita kuvaava pistemäärä arvioitiin 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua aloitusannoksen antamisesta. Kahden tunnin kohdalla kuristustaudin oireita kuvaava pistemäärä oli parantunut yhtä paljon sekä budesonidi- että lumeryhmissä, eikä ryhmien välillä todettu tilastollisesti merkitsevää eroa. Kuuden tunnin kohdalla kuristustaudin oireita kuvaava pistemäärä oli parantunut budesonidiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmään verrattuna, ja tämä parannus lumelääkkeeseen verrattuna oli yhtä selvä 12 ja 24 tunnin kohdalla.

### *Aerosolin ominaisuudet*

**Taulukko 4 Tiedot aerosolin ominaisuuksista PARI LC PLUS -sumuttimella<sup>1</sup> annettulle Budesonide Stada -valmistelelle**

Suorituskykyparametri	Budesonide Stada 0,25 mg/ml		Budesonide Stada 0,5 mg/ml
	imeväine n	lapsi	aikuinen
Vapautuneen lääkkeen kokonaismäärä [ $\mu\text{g} \pm$ keskihajonta]	44,2 $\pm$ 0,3	81,0 $\pm$ 0,5	267,8 $\pm$ 2,5
Lääkkeen vapautumisnopeus [ $\mu\text{g}/\text{min} \pm$ keskihajonta]	6,5 $\pm$ 0,1	12,0 $\pm$ 0,1	39,8 $\pm$ 0,3
Pienhiukkasten (< 5 $\mu\text{m}$ ) massa [ $\text{mg} \pm$ keskihajonta] <sup>2</sup>	83,0 $\pm$ 0,6		166,7 $\pm$ 0,4

<sup>1</sup> liitetty kompressoriin PARI Boy SX

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun budesonidia annetaan aikuisille budesonidisumutinsuspensionona jet-sumuttimella, budesonidin systeeminen hyötyosuus on noin 15 % nimellisestä annoksesta ja 40–70 % potilaan saamasta annoksesta. Pieni osa lääkkeen systeemisestä hyötyosuudesta johtuu niellystä lääkkeestä. Huippupitoisuus plasmassa, joka saavutetaan noin 10–30 minuutin kuluttua sumutuksen aloittamisesta, on noin 4 nmo/l, kun potilaalle on annettu 2 mg:n kerta-annos.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90 %) ensikierron metabolian maksassa ja biotransformoituu metaboliiteiksi, joiden glukokortikoidiaktiivisuus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6 $\beta$ -hydroksibudesonidin ja 16 $\alpha$ -hydroksiprednisolonin glukokortikoidiaktiivisuus on alle 1 % budesonidin glukokortikoidiaktiivisuudesta. Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4 kuuluu sytokromi P<sub>450</sub> -entsyymiryhmään.

### Eliminaatio

Budesonidin metaboliitit erittyvät sellaisenaan tai konjugoituneessa muodossa pääasiassa munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole havaittu virtsassa. Budesonidin systeeminen puhdistuma on terveillä aikuisilla suuri (noin 1,2 l/min), ja budesonidin terminaalinen puoliintumisaika on laskimoon antamisen jälkeen keskimäärin 2–3 tuntia, mikä selittää systeemisten haittavaikutusten vähäisyyden.

## Lineaarisuus

Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla budesonidin kinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen.

Eräissä tutkimuksissa ketokonatsolin käyttö 100 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa otettuna suurensi samanaikaisesti suun kautta annetun budesonidin (10 mg:n kerta-annos) pitoisuudet plasmassa keskimäärin 7,8-kertaisiksi. Inhaloitavasta budesonidista ei ole tietoja tämän yhteisvaikutuksen osalta, mutta voidaan odottaa, että pitoisuudet plasmassa suurenevät selvästi.

## Pediatriset potilaat

Budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min 4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla. Puhdistuma painokiloa kohti on lapsilla noin 50 % suurempi kuin aikuisilla. Inhaloidun budesonidin terminaalinen puoliintumisaika astmaa sairastavilla lapsilla on noin 2,3 tuntia eli suunnilleen yhtä suuri kuin terveillä aikuisilla. Kun budesonidia annetaan 4–6-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille budesonidisumutinsuspensiona jet-sumuttimella, budesonidin systeeminen hyötyosuus on noin 6 % nimellisestä annoksesta ja 26 % potilaan saamasta annoksesta. Systeeminen hyötyosuus lapsilla on noin puolet systeemisestä hyötyosuudesta terveillä aikuisilla.

Huippupitoisuus plasmassa, joka saavutetaan noin 20 minuutin kuluttua sumutuksen aloittamisesta, on noin 2,4 nmol/l 4–6-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla, jotka ovat saaneet 1 mg:n annoksen. Kun budesonidia annetaan sumutuksella 1 mg:n kerta-annos 4–6-vuotiaille lapsille, budesonidialtistus on verrattavissa altistukseen terveillä aikuisilla, jotka ovat saaneet saman annoksen samalla sumuttimella.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyissä budesoniditutkimuksissa havaittu toksisuus johtui liiallisesta farmakologisesta aktiivisuudesta.

Budesonidilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia useissa *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa.

Budesonidilla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa kortikosteroidien, kuten budesonidin, on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Nämä eläimillä tehdyissä tutkimuksissa saadut tulokset eivät kuitenkaan ole merkityksellisiä ihmisille suositelluilla annoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dinatriumedetaatti  
Natriumkloridi  
Polysorbaatti 80  
Sitruunahappo  
Natriumsitraatti  
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**

3 vuotta

Kestoaika alumiinipussin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

Kestoaika lääkevalmisteen laimentamisen jälkeen: Valmiste on käytettävä 30 minuutin kuluessa.

#### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

2 ml sumutinsuspensiota pientiheyksisestä polyeteenistä (LDPE) valmistetussa kerta-annospakkauksessa. 5 kerta-annospakkauksen levyt on pakattu suljettuun alumiinifoliopussiin (polyeteenitereftalaatti/alumiini/polyeteeni).

4, 8 tai 12 suljettua alumiinifoliopussia toimitetaan pahvikotelossa.

Pakkauskoot:

- 20, 40 tai 60 kerta-annospakkausta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Budesonide Stada voidaan sekoittaa natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml, 0,9 %). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

0,25 mg/ml: 35343

0,5 mg/ml: 35344

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.07.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budesonide STADA 0,25 mg/ml suspension för nebulisator

Budesonide STADA 0,5 mg/ml suspension för nebulisator

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Budesonide Stada 0,25 mg/ml suspension för nebulisator

1 endosbehållare á 2 ml innehåller: 0,5 mg budesonid.

Budesonide Stada 0,5 mg/ml suspension för nebulisator

1 endosbehållare á 2 ml innehåller: 1 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för nebulisator.

Vitaktig suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Budesonide Stada används för behandling av lungsjukdomar som kräver användning av kortikosteroider, t.ex.

- astma när inhalationsspray eller pulverinhalator inte kan användas,
- exacerbationer i samband med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som alternativ till orala kortikosteroider,
- som sjukhusbehandling av mycket svår pseudokrupp (*laryngitis subglottica*).

Budesonide Stada är inte avsett för behandling av akut astmaanfall eller status asthmaticus och apné.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Astma

Doseringen av Budesonide Stada ska justeras efter patientens individuella behov. Dosen bör minskas till lägsta möjliga dos som krävs för att hålla astmasymtomen under kontroll. Den dagliga dosen delas upp på två doseringstillfällen per dygn (morgon och kväll). Om effekten är otillräcklig kan den dagliga dosen delas upp i 3 eller 4 enkeldoser.

Om en ökad terapeutisk effekt önskas, speciellt hos patienter utan ökad slemsekretion i luftvägarna, rekommenderas en ökning av dosen Budesonide Stada, framför kombinationsbehandling med orala kortikosteroider, på grund av mindre risk för systemiska biverkningar.

##### Initialdos

När behandling inleds vid svår astma eller vid nedtrappning/utsättning av orala glukokortikosteroider, rekommenderas startdoser av budesonid enligt tabellen nedan.

##### Underhållsdos:

Underhållsdosen ska anpassas till patientens individuella behov och dosen ska vara lägsta möjliga som håller patienten symtomfri. Budesonide Stada är avsett för långtidsbehandling av astma.

### Maximal daglig dos

För spädbarn och barn från 6 månader till 12 år ska maximal daglig dos (2 mg budesonid) endast övervägas till barn med svår astma och under begränsad tid.

Den rekommenderade dosen är:

Tabell 1

	Initialdos	Underhållsdos	Maximal daglig dos
Spädbarn (6–23 månader) och barn (2–11 år)	0,5–1 mg budesonid två gånger dagligen	0,25–0,5 mg budesonid två gånger dagligen	2 mg budesonid
Ungdomar (12–17 år) och vuxna	1–2 mg budesonid två gånger dagligen	0,5–1 mg budesonid två gånger dagligen	4 mg budesonid

Tabell 2 Dos-volymförhållande för Budesonide Stada

Volym för Budesonide Stada 0,25 mg/ml suspension för nebulisator	Dos, mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Volym för Budesonide Stada 0,5 mg/ml suspension för nebulisator	Dos, mg
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

### Patienter som får underhållsbehandling med orala glukokortikosteroider

Budesonide Stada kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. När övergången från orala steroider till Budesonide Stada påbörjas, ska patienten befinna sig i en relativt stabil fas. En hög dos av Budesonide Stada 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 Budesonide Stada. För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt 4.4.

### Pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp, är den vanliga dosen 2 mg Budesonide Stada. Denna ges som en engångsdos, eller som två doser på 1 mg med 30 minuters mellanrum. Doseringen kan upprepas var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills klinisk förbättring erhålls.

### Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom

Patienter som lider av exacerbationer i samband med Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom bör behandlas med dagliga doser på 1–2 mg Budesonide Stada. Behandlingen ska delas upp i 2 engångsdoser som administreras med 12 timmars mellanrum tills klinisk förbättring erhålls.

För doser som inte kan uppnås med dessa styrkor så finns andra läkemedel tillgängliga.

### Administreringssätt

För inhalation.

### *Instruktion för korrekt användning av Budesonide Stada*



För att inhalera Budesonide Stada suspension för nebulisator krävs ett inhalationssystem inklusive nebulisator med kompressor. Budesonide Stada ska administreras via jetnebulisatorn (PARI LC PLUS) och kompressorn (PARI Boy SX), försedd med ett munstycke eller en lämplig ansiktsmask (PARI babymask med en vinkel). Nebulisatorn ska anslutas till en luftkompressor med ett luftflöde på 6–8 l/min, och fyllvolymen ska vara 2–6 ml. Nebuliseringstiden och den levererade dosen beror på andningsmönster och fyllvolym.

Det finns ingen information om inhalation via lungorna och deponeringsmönster med nebulisatorsystem som inte har studerats i utvecklingsprogrammet. Användning av ett alternativt otestat nebuliseringssystem kan ändra deponeringen av den aktiva substansen i lungorna, vilket i sin tur kan ändra produktens effektivitet och säkerhet och dosjustering kan då bli nödvändig.

Endosbehållaren tas ut från remsan, skakas väl i 30 sekunder och öppnas genom att vrida av vingen. Innehållet i endosbehållaren ska försiktigt pressas in i nebulisatorbehållaren. Den tomma endosbehållaren kastas och locket på nebulisatorbehållaren sätts tillbaka.

För instruktioner om utspädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.  
Ej använd suspension ska kasseras omedelbart.

Patienten ska instrueras i korrekt användning av Budesonide Stada. Barn ska endast använda Budesonide Stada under övervakning av en vuxen.

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

- att noga läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje nebulisator.
- att ultraljudsnebulisatorer inte är lämpliga för administrering av Budesonide Stada och därför inte får användas
- att skölja munnen med vatten efter inhalering och om möjligt inhalera före måltid för att minska risken för orofaryngeal candidainfektion
- att tvätta huden i ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmasken för att förhindra hudirritation i ansiktet
- att rengöra och förvara nebulisatorn på lämpligt sätt enligt tillverkarens instruktioner.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Budesonid är inte avsett för snabb lindring av akuta astmaanfall som kräver en inhalerad kortverkande bronkdilaterare.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med aktiv eller latent tuberkulos och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

Patienter som inte behöver steroider: Terapeutisk effekt uppnås vanligen inom 10 dagar. För patienter med ökad slemsekretion i luftvägarna kan först en korttidsbehandling (cirka 2 veckor) ges med orala kortikosteroider. Efter den orala behandlingen bör behandling med enbart Budesonide Stada vara tillräcklig.

Patienter som behöver steroider: När övergången från orala kortikosteroider till Budesonide Stada påbörjas, bör patienten befinna sig i en relativt stabil fas. Budesonide Stada ges sedan i kombination med den tidigare använda orala steroiddosen i omkring 10 dagar.

Därefter bör 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 kortikosteroiden mot Budesonide Stada.

Under övergången från oral behandling till behandling med Budesonide Stada minskar den systemiska effekten av kortikosteroider, vilket kan orsaka allergiska och artritiska symtom, såsom rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Dessa symtom ska behandlas. I sällsynta fall ska otillräcklig glukokortikosteroideffekt

misstänkas, om patienten får symtom såsom trötthet, huvudvärk, illamående eller kräkningar. I sådana fall är det ibland nödvändigt att öka den orala glukokortikosteroiddosen.

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

Patienter som tidigare behövt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade dosen av inhalerade kortikosteroider kan ha risk för nedsatt binjurefunktion. Dessa patienter kan eventuellt uppvisa tecken och symtom på binjureinsufficiens då de utsätts för olika stressituationer. Tillägg av systemiska kortikosteroider ska övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av inhalerade kortikosteroider titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Efter en intravenös dos av budesonid var plasmaclearance likartad hos cirrotiska patienter och hos friska individer. Nedsatt leverfunktion minskar förstapassagemetabolismen, vilket ökar den systemiska tillgängligheten av oralt budesonid. Den kliniska relevansen av detta för behandling med Budesonide Stada är okänd eftersom inga data om inhalerat budesonid finns tillgängliga, men öknings i plasmanivåer och därmed kan en ökad risk för systemiska biverkningar förväntas.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, t.ex. itraconazol, ketokonazol, hiv-proteashämmare och läkemedel som innehåller kobicistat väntas öka risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. Dessa kombinationer ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen bör också övervägas (se avsnitt 4.5).

Oral candidiasis kan uppkomma vid behandling med inhalerade 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).

#### Pneumoni hos patienter med Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom som får inhalerade 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 klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

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

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

### Synrubbing

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

### **Pediatrik population**

#### Effekt på tillväxten

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 till den lägsta dos vid vilken effektiv kontroll av astman upprätthålls. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska det övervägas att remittera patienten till en pediatrik lungspecialist.

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

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, hiv-proteashämmare och läkemedel som innehåller kobicistat kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid (se avsnitt 4.4 och 5.2). 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 inhaled budesonid indikerar att markanta öknings av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled budesonid (engångsdos på 1 000 µg).

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

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

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

#### Graviditet

Data från cirka 2 000 exponerade graviditeter indikerar ingen ökad teratogen risk i samband med inhalation av budesonid. Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se avsnitt 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

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

Vid administrering av budesonid under graviditeten ska nyttan för modern vägas mot riskerna för fostret.

#### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Budesonid kan användas under amning.

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

I en farmakokinetisk studie var barnets beräknade dagliga dos 0,3 % av moderns dagliga dos vid alla dosnivåer och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades vara 1/600 av koncentrationerna som observerats i moderns plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos spädbarnet. Koncentrationerna av budesonid i plasmaprover från spädbarn låg under kvantifieringsgränsen.

Baserat på data från 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.

#### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av budesonid på fertilitet hos människor. Behandling med budesonid påverkade inte fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3).

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

Budesonide Stada har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

#### Biverkningar i tabellformat

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. 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).

Sannolikheten för biverkningar kan vara relaterad till patientens ålder, njurfunktion och tillstånd.

**Tabell 3 Biverkningar**

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
<b>Immunsystemet</b>	Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner* inklusive utslag, kontaktdermatit, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
<b>Endokrina systemet</b>	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämrad binjurefunktion och hämrad längdtillväxt**
<b>Psykiska störningar</b>	Sällsynta	Psykomotorisk hyperaktivitet Aggression Beteendeförändringar Rastlöshet Nervositet (främst hos barn)
	Mindre vanliga	Ångest Depression
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mindre vanliga	Tremor***
<b>Ögon</b>	Mindre vanliga	Katarakt Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Vanliga	Hosta Heshet**** Halsirritation

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Bronkospasm Dysfoni
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Sällsynta	Blåmärken
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mindre vanliga	Muskelkramp Osteoporos (vid långvarig användning)

\* se "Beskrivning av utvalda biverkningar, hudirritation i ansiktet" nedan

\*\* se "Pediatrisk population" nedan

\*\*\* baserat på frekvensen som rapporterats i kliniska prövningar

\*\*\*\* sällsynt hos barn

Tecken och symtom på systemiska glukokortikosteroidbiverkningar kan ibland förekomma med inhalede glukokortikosteroider. Detta beror troligen på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare kortikosteroidexponering och individuell känslighet (se avsnitt 4.4).

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på läkemedelsrester. För att minimera risken ska patienten rådas att skölja munnen med vatten efter varje doseringstillfälle och att inhalera före måltid.

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Hudirritation i ansiktet, som exempel på en överkänslighetsreaktion, har i några fall förekommit när nebulisator med ansiktsmask har använts. För att förhindra hudirritationer ska ansiktet tvättas med vatten efter användning av ansiktsmask.

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

Data från kliniska prövningar på 13 119 patienter som fick inhaled budesonid och 7278 patienter som fick placebo har sammanställts. Frekvensen av oro var 0,52% för inhaled budesonid och 0,63% för placebo, frekvensen av depression var 0,67% för inhaled budesonid och 1,15% för placebo.

Det föreligger förhöjd risk för pneumoni hos patienter med nydiagnostiserad KOL som påbörjar behandling med inhalede kortikosteroider. En viktad utvärdering av 8 poolade kliniska studier med 4643 KOL patienter som behandlats med budesonid samt 3643 patienter randomiserade till annan behandling än inhalede kortikosteroider visade dock ingen förhöjd risk för pneumoni. En metaanalys över resultatet från de första 7 av dessa 8 studier har publicerats.

#### Pediatrisk population

På grund av risken för hämmad längdtillväxt i den pediatrika populationen ska tillväxten kontrolleras regelbundet, så 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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom på överdosering

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Akut toxicitet med budesonid är inte känd. Kortvarig överdosering kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln. Vid långvarig överdosering kan binjurebarksatrofi förekomma. Tecken på effekter av glukokortikoider kan upptäckas. Förmågan att anpassa sig till stress kan försämrats.

#### Behandling av överdosering

Inga särskilda akuta åtgärder krävs vid kortvarig överdosering. Behandlingen med budesonid ska fortsätta med minsta möjliga underhållsdos och funktionen av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln bör återställas inom 1–2 dagar.

I stressituationer kan det vara nödvändigt att administrera kortikosteroider (t.ex. höga doser hydrokortison).

Patienter med binjurebarksatrofi ska anses behöva steroider och ges underhållsbehandling med systemisk kortikosteroid.

Budesonid Stada innehåller 0,1 mg/ml dinatriumedetat som har visat sig orsaka bronkkonstriktion i nivåer över 1,2 mg/ml.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Inhalationsmedel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, glukokortikoider. ATC-kod: R03B A02

#### Verkningsmekanism

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal kortikosteroid effekt som utövar antiinflammatoriska, antiallergiska, antiexudativa och anti-ödematösa effekter, med lägre incidens och svårighetsgrad av biverkningar än med orala kortikosteroider. På grund av dessa egenskaper kan följande effekter i lungorna uppnås:

1. Hämmad bildning, retention och frisättning av mediatorer från mastceller, basofiler och makrofager.
2. Minskad hyperaktivitet i luftvägarna vid yttre stimuli.
3. Minskade kolinergera stimuli, vilket minskar sekretproduktionen.
4. Förstärkt epitel- och endotelmembran.
5. Minskade inflammatoriska symtom (ödem, cellinfiltrering).
6. Ökad effekt av beta-2-sympatomimetika (permissiv effekt).

Induktion av specifika proteiner, t.ex. makrokortin, nämns som specifika verkningsmekanismer för budesonid. Biosyntesen av dessa proteiner tar en tid, vilket förklarar fördröjningen med att full effekt av budesonid uppnås.

Genom att hämma fosfolipas A2 interagerar makrokortin med denna arakidonsyrametabolism och hämmar syntesen av inflammatoriska mediatorer, såsom leukotriener.

I allmänhet förväntas inga kliniskt relevanta systemiska biverkningar ens vid långtidsanvändning, eftersom oavsiktligt svalg eller infuserad budesonid metaboliseras snabbt i levern.

Atrofi av slemhinnan i luftrören har inte observerats vid långtidsanvändning.

#### *Lokal antiinflammatorisk effekt*

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

En klinisk studie på astmapatienter som fick inhalerad och oralt budesonid i doser som hade beräknats så att liknande systemisk biotillgänglighet uppnåddes, visade statistiskt signifikanta effekter vid inhalation av budesonid, men inte vid oralt intag av budesonid jämfört med placebo. Därför kan den terapeutiska effekten av vanliga doser av inhalerad budesonid förklaras av dess direkta effekt på luftvägarna.

I en provokationsstudie har förbehandling med budesonid under fyra veckor visat minskad bronkkonstriktion vid såväl omedelbara som sena astmatiska reaktioner.

#### *Insättande av effekt*

Efter oral inhalation av en singeldos budesonid med pulverinhalator förbättras lungfunktionen inom några timmar. Efter terapeutisk användning av oralt inhaled budesonid med pulverinhalator har förbättring av lungfunktionen påvisats inom två dagar efter påbörjad behandling, även om maximal behandlingseffekt kanske uppnås först efter fyra veckor.

#### *Reaktivitet i luftvägarna*

Budesonid har också påvisats minska histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

#### *Ansträngningsastma*

Inhalationsbehandling med budesonid har effektivt använts för att förebygga ansträngningsastma. Budesonid minskar histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

#### *Tillväxt*

I kortvariga studier har en liten och i allmänt övergående minskning i tillväxt observerats, vanligen under det första behandlingsåret. Långsiktiga observationsstudier antyder att barn och ungdomar som behandlats med inhalede kortikosteroider i genomsnitt uppnår sin vuxna mållängd. En studie visade emellertid att barn som hade behandlats med höga doser av inhalede budesonid med en pulverinhalator (400 mikrogram per dag) i upp till 6 år utan titrering till den lägsta effektiva dosen var i genomsnitt 1,2 cm kortare som vuxna än de barn som behandlats med placebo under samma period. Se avsnitt 4.4 om titrering till den lägsta effektiva dosen och om övervakning av tillväxten hos barn.

#### *Inverkan på plasmakortisolkoncentration*

Studier på friska frivilliga med budesonid pulverinhalator har visat en dosrelaterad effekt på plasma- och urinkortisol. ACTH-test visar att budesonid vid rekommenderade doser med pulverinhalator har signifikant mindre inverkan på binjurefunktionen än 10 mg prednison.

#### Pediatrik population

##### *Klinisk effekt – astma*

Effekten av budesonid har utvärderats i ett stort antal studier och budesonid har visats vara effektivt hos både vuxna och barn vid behandling en eller två gånger dagligen för profylaktisk behandling av kronisk astma. Några exempel på representativa studier ges nedan.

##### *Klinisk effekt - krupp*

Ett antal studier på barn med krupp har jämfört budesonid med placebo. Exempel på representativa studier som utvärderat användning av budesonid för behandling av barn med krupp ges nedan.

##### *Effekt hos barn med lindrig till måttlig krupp*

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 87 barn (i åldern 7 månader till 9 år), som lades in på sjukhus med klinisk diagnos på krupp, genomfördes för att fastställa om budesonid förbättrar kruppsymtompöngen eller förkortar sjukhusvistelsen. En inledande dos av budesonid (2 mg) eller placebo gavs följt av antingen budesonid 1 mg eller placebo var 12:e timme. Budesonid gav en statistiskt signifikant förbättrad kruppoäng vid 12 och 24 timmar och vid 2 timmar hos patienter med en initial kruppsymtompöng på över 3. Sjukhusvistelsens längd reducerades också med 33 %.

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

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie jämförde effekten av budesonid och placebo vid behandling av krupp hos 83 spädbarn och barn (i åldern 6 månader till 8 år) som lades in på sjukhus för krupp. Patienterna fick antingen budesonid 2 mg eller placebo var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills de skrevs ut från sjukhuset. De totala kruppsymtompöngen fastställdes vid 0, 2, 6, 12, 24, 36 och 48 timmar efter den första dosen. Vid 2 timmar visade både gruppen som fick budesonid och gruppen som fick placebo en likartad

förbättring av kruppsymtompoängen, utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid 6 timmar var kruppsymtompoängen i gruppen som fick budesonid statistiskt signifikant förbättrad jämfört med placebogruppen och denna förbättring jämfört med placebo var lika tydlig vid 12 och 24 timmar.

### Aerosolegenskaper

**Tabell 4 Data om aerosolegenskaper för Budesonid Stada administrerat med PARI LC PLUS <sup>1</sup>**

Prestandaparameter	Budesonide Stada 0,25 mg/ml suspension för nebulisator		Budesonide Stada 0,5 mg/ml suspension för nebulisator
	spädbarn	barn	vuxen
Total mängd frisatt läkemedel [ $\mu\text{g}\pm\text{SD}$ ]	44.2 $\pm$ 0.3	81.0 $\pm$ 0.5	267.8 $\pm$ 2.5
Frisättnings hastighet [ $\mu\text{g}/\text{min}\pm\text{SD}$ ]	6.5 $\pm$ 0.1	12.0 $\pm$ 0.1	39.8 $\pm$ 0.3
Massa [ $\text{mg}\pm\text{SD}$ ] av finpartiklar <5 $\mu\text{m}^2$	83,0 $\pm$ 0,6		166,7 $\pm$ 0,4

<sup>1</sup> ansluten till kompressorn PARI Boy SX

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Hos vuxna är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av budesonid suspension för nebulisator via en jetnebulisator ungefär 15 % av den nominella dosen och 40 % till 70 % av den dos som levererades till patienterna. En mindre fraktion av det systemiskt tillgängliga läkemedlet kommer från nedsvält läkemedel. Maximal plasmakoncentration, som uppnås omkring 10 till 30 minuter efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 4 nmol/liter efter en engångsdos på 2 mg.

### Distribution

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

### Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (~90 %) förstapassagemetabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-betahydroxibudesonid 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 vuxna och den terminala halveringstiden för budesonid efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 2–3 timmar, vilket förklarar det låga antalet systemiska biverkningar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

I en studie med 100 mg ketokonazol taget två gånger dagligen ökade plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerat oralt budesonid (engångsdos av 10 mg) i genomsnitt 7,8-faldigt. Information om denna interaktion saknas för inhalerat budesonid, men markanta ökningarna i plasmanivåer kan förväntas.

### Pediatrik 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 i åldern 4–6 år är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av budesonid suspension för nebulisator via en jetnebulisator ungefär 6 % av den nominella dosen och 26 % av



den dos som levereras till patienterna. Den systemiska tillgängligheten hos barn är omkring hälften av den hos friska vuxna.

Maximal plasmakoncentration, som uppnås ungefär 20 min efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 2,4 nmol/liter hos astmatiska barn i åldern 4–6 år efter en dos på 1 mg. Exponeringen ( $C_{\max}$  och AUC) av budesonid efter administrering av en engångsdos på 1 mg genom nebulisering till barn i åldern 4–6 år är jämförbar med den hos friska vuxna som får samma levererade dos via samma nebulisatorsystem.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten som observerats i djurstudier med budesonid var relaterad till förstärkt farmakologisk aktivitet.

Budesonid hade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro* och *in vivo* test.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig inducera missbildningar (gomsplatt och skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten verkar emellertid inte vara relevanta för människor vid rekommenderade doser.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetatdihydrat  
Natriumklorid  
Polysorbat 80  
Citronsyra  
Natriumcitrat  
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

3 år.

Hållbarhet efter öppnande av aluminiumfoliekuverten: 3 månader.

Hållbarhet efter utspädning av läkemedlet: Blandningen bör användas inom 30 minuter.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.  
Förvaras i yttreförpackningen. Ljuskänsligt.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml suspension för nebulisator i en LDPE- endosbehållare. Remsor med fem endosbehållare finns i ett aluminiumfoliekuvert (PET/aluminium/PE).

4, 8 eller 12 förseglade aluminiumfoliekuvert packade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

- 20, 40 eller 60 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Budesonide Stada kan blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För hållbarhet efter utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

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

0,25 mg/ml: 35343

0,5 mg/ml: 35344

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

Datum för det första godkännandet: 29.11.2018

Datum för den senaste förnyelsen:

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

01.07.2021