

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonide Teva 0,5 mg/ml sumutinsuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ampulli sisältää 1 mg budesonidia 2 millilitrassa suspensiota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio

Kerta-annosampulleihin pakattu valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu aikuisten, nuorten, lasten ja vähintään kuuden kuukauden ikäisten vauvojen hoitoon.

Astma

Budesonide Teva sumutinsuspensio on tarkoitettu kroonisen keuhkoastman hoitoon potilaille, joiden hoidossa paineistettu inhalaatiosumute tai inhalaatiojauhe ei tuota riittävää hoitovastetta, tai nämä em. hoitomuodot eivät sovi.

Valekuristustauti

Hyvin vakava valekuristustauti (*laryngitis subglottica*), jossa sairaalahoito on aiheellista.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Budesonidia voidaan käyttää systeemisten kortikosteroidien vaihtoehtona keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheiden hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yleistä

Budesonide Teva sumutinsuspensio annetaan sopivan lääkesumuttimen avulla (varustettu suukappaleella ja kasvomaskilla). Lääkesumuttimen kautta potilaan hyödyksi pääsevä budesonidimäärä vaihtelee, ja se riippuu mm. seuraavista tekijöistä:

- antoaika lääkesumuttimen kautta
- käytetty tilavuus
- lääkesumuttimen ominaisuudet
- potilaan sisään- ja uloshengitystilavuudet sekä ns. kuollut tila
- kasvomaskin tai suukappaleen käyttö.

Astma

Annos otetaan kahdesti päivässä. Kerran päivässä antoa voidaan harkita, jos kyseessä on lievä tai keskivaikea, stabiili astma.

Aloituseros

Aloituseros on säädettävä taudin vaikeusasteen mukaan. Tämän jälkeen annosta on sovitettava yksilöllisesti. Seuraavassa annetaan suositusannokset, mutta hoidossa on aina pyrittävä pienimpään mahdolliseen, tehokkaaseen hoitoannokseen.

Vähintään kuusi kuukautta täyttäneet lapset

0,25-1 mg/vrk. Oraalisia steroideja ylläpitohoitona saaville lapsipotilaille voidaan harkita suurempaa, enintään 2 mg:n aloituserosta vuorokaudessa.

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) sekä yli 12-vuotiaat lapset ja nuoret

0,5-2,0 mg/vrk. Hyvin vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää tätäkin suurempaa annosta.

Ylläpitoannos

Ylläpitoannosta on säädettävä vastaamaan jokaisen potilaan yksilöllistä tarvetta. Annoksen valinnassa on huomioitava sairauden vaikeusaste ja hoidolla aikaansaatu kliininen vaste. Kun haluttu kliininen teho on saavutettu, on ylläpitoannosta vähennettävä pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

Vähintään kuusi kuukautta täyttäneet lapset

0,25-1,0 mg/vrk.

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) sekä yli 12-vuotiaat lapset ja nuoret

0,5-2,0 mg/vrk. Hyvin vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää tätäkin suurempaa annosta.

Valekuristustauti

Valekuristustautia sairastavien vauvojen ja lasten hoidossa tavallisesti käytetty sumutinsuspensioannos on 2 mg budesonidia. Kyseinen annos annetaan joko kerta-annoksena tai kahtena 1 mg:n annoksena 30 minuutin välein. Annoksen voi uusia 12 tunnin välein enintään 36 tunnin ajan tai kunnes kliininen tila kohenee.

Pediatriset potilaat

Budesonide Teva -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle kuuden kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheet

Potilaille annetaan 4–8 mg Budesonide Teva sumutinsuspensiota vuorokaudessa, jaettuna 2–4 osannokseen/päivä siihen saakka, kunnes kliininen paraneminen todetaan, mutta kuitenkin enintään 10 peräkkäisen päivän ajan.

Potilaille on annettava riittävä opastus lääkesumuttimen käyttöön ennen lääkkeen mahdollista annostelua kotona.

Budesonidia sisältävän sumutinsuspension käyttöä COPD-potilailla, joilla on keuhkokuume tai jotka tarvitsevat invasiivista mekaanista ventilaatiota, ei ole tutkittu.

Antotapa

Inhalaatioon.

Astma

Annostelu kerran vuorokaudessa

Lääkkeen ottamista kerran päivässä olisi harkittava hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa, stabiilia astmaa lapsella tai aikuisella, jonka ylläpitoannos on 0,25-1 mg budesonidia päivässä. Anto kerran päivässä voidaan aloittaa sekä potilaille, jotka eivät saa kortikosteroidihoitoa, että potilaille, joiden astma on hyvin hallinnassa ja jotka jo käyttävät inhaloitavia steroideja. Vuorokausiannoksen voi ottaa yhtä hyvin aamulla kuin illalla. Jos astmaoireet pahenevat, tulee vuorokausiannosta suurentaa antamalla budesonidiannos kaksi kertaa päivässä.

Vaikutuksen alkaminen

Kun budesonidihoito aloitetaan, voivat astmaoireet lievittyä jo kolmen vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Täysi teho saavutetaan kuitenkin vasta 2-4 viikossa.

Suun kautta otettavaa glukokortikoidiylläpitohoitoa saavat potilaat

Budesonidia sisältävä sumutinsuspensio voi korvata oraalisen glukokortikosteroidihoidon tai mahdollistaa glukokortikosteroidiannoksen merkittävän pienentämisen astman hoitotasapainon pysyessä edelleen yhtä hyvänä tai jopa parempana kuin aiemmin. Siirtyminen suun kautta otettavasta steroidihoidosta inhaloitavaan budesonidiin on aloitettava tilanteessa, jolloin potilaan sairaus on suhteellisen stabiilissa vaiheessa.

Hoito aloitetaan isolla inhaloitavalla budesonidiannoksella. Tätä annosta voidaan käyttää samanaikaisesti jo aiemmin käytetyn oraalisen glukokortikoidilääkityksen kanssa noin 10 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen suun kautta otettavan lääkeyhdistelmän annostusta lähdetään vähentämään (esim. 2,5 mg prednisolonia tai vastaava annos muuta glukokortikoidia per kuukausi) pienimmälle mahdolliselle tasolle. Useilla potilailla on mahdollista kokonaan korvata oraalinen glukokortikosteroidi inhaloitavalla budesonidilla.

Systeemisen kortikosteroidilääkityksen vähentämisen aikana joillakin potilailla saattaa esiintyä steroidilääkityksen lopettamisesta aiheutuvia oireita, kuten nivel- ja/tai lihaskipuja, väsymystä ja masennusta, tai jopa keuhkotoimintojen heikkenemistä. Näitä potilaita on ohjeistettava jatkamaan budesonidi-inhalaattorinsa käyttöä, mutta heidät on myös tutkittava mahdollisten lisämunuaisten vajaatoimintaan viittaavien objektiivisten merkkien varalta. Jos tällaisia merkkejä esiintyy, on systeemisen kortikosteroidin annosta väliaikaisesti suurennettava, jonka jälkeen kyseistä annosta lähdetään uudelleen asteittain pienentämään, mutta edellistä hitaampaan tahtiin. Stressin tai vaikeiden astma-kohtausten ilmetessä voi siirtymävaiheessa olla tarpeen lisätä systeemistä kortikosteroidihoitoa. Lisätietoja kortikosteroidihoidon lopettamisesta, ks. kohta 4.4.

Annostelutaulukko

Hoidossa olisi noudatettava seuraavaa suositusta:

<i>Annos milligrammoina (mg)</i>	<i>Tilavuus Budesonide Teva 0,5 mg/ml sumutinsuspensiota</i>
1	2 ml
2	4 ml

Annoksen jakaminen ja sekoitettavuus

Budesonide Teva sumutinsuspension voi sekoittaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen sekä terbutaliini-, salbutamoli-, natriumkromoglikaatti- tai ipratropium-sumutinnesteisiin.

Nebulisaattori

Budesonide Teva sumutinsuspensio on otettava sopivan lääkesumuttimen avulla, joko suukappaleen tai sopivan kasvomaskin kautta. Lääkesumutin on liitettävä riittävän virtauksen (6-8 l/min) tuottavaan ilmakompressoriiin ja sumuttimen täyttötilavuuden on oltava 2-4 ml.

Eri lääkesumutinten teho (hengitysteihin jaettu annos) voi vaihdella. Vaihtelua voi esiintyä myös saman valmistajan eri sumutinten ja jopa saman mallin eri yksilöiden välillä.

Huom! Ultraäänisumuttimet eivät sovi Budesonide Teva sumutinsuspension antoon, joten niiden käyttöä ei suositella.

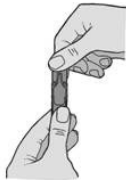
Käyttöohjeet

Suun ja nielun hiivasieni-infektioiden estämiseksi potilasta on ohjeistettava huuhtelemaan suunsa vedellä lääkannoksen inhaloinnin jälkeen.

- Valmistele lääkesumutin käyttöön valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- Avaa foliopussi ja ota ampullirivistö pussista. Irrota yksi ampulli ampullilevystä kääntämällä ja vetämällä (kuva 1).



- Ravistele ampullia kevyesti noin 10 sekunnin ajan tai kunnes mitään sakkaa ei ole havaittavissa.
- Pidä ampulli pystyasennossa ja kierrä sen kärki irti (kuva 2).



- Käännä ampulli ylösalaisin ja purista sen sisältämä suspensio lääkesumuttimen kammioon (kuva 3).



- Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön, joten ampulliin mahdollisesti käyttämättä jäänyt lääkevalmiste on hävitettävä ja lääkesumuttimen kammio on aina pestävä ja kuivattava annostelun jälkeen. Pese lääkesumuttimen kammio ja suukappale tai kasvomaski lämpimällä vedellä tai laimealla pesuaineella. Huuhtele hyvin ja kuivaa kammio paineilmalla (kompressorin avulla).
- Potilasta on neuvottava huuhtelemaan suunsa vedellä lääkannoksen inhaloinnin jälkeen suun ja nielun hiivasieni-infektion estämiseksi.
- Kasvomaskin käytön yhteydessä potilasta on myös ärsytyksen estämiseksi ohjeistettava huuhtelemaan kasvonsa vedellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys budesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonide Teva sumutinsuspensio ei sovellu akuuttien hengenahdistuskohtausten tai jatkuvien astma-kohtausten hoitoon. Tällaisten tapausten hoitoon tarvitaan lyhytvaikutteisia beeta-sympatomimeettejä ja muita keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä.

Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, kun hänet siirretään oraalisesta kortikosteroidihoidosta inhalaatiohoitoon. Potilaan astman on oltava riittävän asianmukaisesti hallinnassa, kun suuriannoksen inhaloitavan kortikosteroidin käyttö aloitetaan oraalisen kortikosteroidihoidon lisänä. Noin 10 päivän kuluttua inhaloitavan kortikosteroidin käytön aloittamisesta lähdetään asteittain pienentämään oraalisen kortikosteroidin vuorokausiannosta (esim. pienentämällä prednisolonin tai vastaavan kortikosteroidin annosta 2,5 mg/kk), kunnes pienin mahdollinen annos on saavutettu. Oraalinen kortikosteroidihoito saattaa olla kokonaan korvattavissa inhalaatiohoidolla. Siirtymävaiheessa olevat potilaat, joiden lisämunuaisten toiminta on heikentynyt, saattavat tarvita täydentävää systeemistä kortikosteroidihoitoa stressitilanteissa, kuten leikkausten, infektioiden tai pahentuneiden astmakohtausten yhteydessä.

Potilailla, jotka ovat tarvinneet suuria inhaloitavia kortikosteroidiannoksia kohtauslääkkeenään tai jotka ovat tarvinneet suurinta sallittua annosta inhaloitavia kortikosteroideja pitkään, voi myös olla lisämunuaisten vajaatoiminnan riski. Näille potilaille on harkittava systeemisen kortikosteroidihoidon määräämistä stressitilanteissa ja suunniteltujen leikkausten yhteydessä.

Siirtyminen oraalisesta hoidosta inhaloitavaan budesonidiin saattaa aiheuttaa oireita, jotka aiempi systeeminen glukokortikosteroidihoito on peittänyt (esim. allerginen nuha, ekseema tai lihas- ja nivelkipu). Näille potilaille annetaan lisänä kyseisiin oireisiin sopivaa hoitoa.

Potilaat, jotka aiemmin ovat olleet riippuvia oraalisesta kortikosteroidihoidosta, saattavat pitkäaikaisen systeemisen kortikosteroidihoidon vuoksi kokea lisämunuaisten toiminnan heikentymisestä johtuvia vaikutuksia. Palautuminen voi vaatia huomattavan ajan oraalisen kortikosteroidihoidon päättymisen jälkeen, joten budesonidihoitoon siirtyneiden, oraalisesta kortikosteroidihoidosta riippuvaisten potilaiden riski lisämunuaiskuoren vajaatoiminnalle säilyy vielä suhteellisen pitkään siirtymisen jälkeen. Näissä tapauksissa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) toimintaa on tarkistettava säännöllisin välein.

Jotkut potilaat saattavat kokea olonsa epämääräisen huonoksi siinä vaiheessa, kun systeeminen kortikosteroidihoito lopetetaan. Näin siitä huolimatta, että hengitystoiminta säilyy ennallaan tai jopa paranee. Näitä potilaita on kehoitettava jatkamaan budesonidi-inhalaatioiden ottoa ja oraalisen kortikosteroidihoidonsa vähentämistä, ellei heillä havaita kliinisiä merkkejä, jotka vaativat muuta (esim. mahdolliseen lisämunuaisten vajaatoimintaan viittaavia merkkejä). Näissä tapauksissa on joskus tarpeen suurentaa suun kautta otettavaa glukokortikosteroidiannosta.

Maksan toimintahäiriöt voivat häiritä kortikosteroidien poistumista elimistöstä. Tällöin eliminaationopeus vähenee ja systeeminen altistus suurenee. Haittavaikutuksia on odotettavissa. Laskimonsisäisesti annettu budesonidin farmakokinetiikka oli sen sijaan samankaltainen kirroosipotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Suun kautta annettulla budesonidilla todettiin kuitenkin vaikutus farmakokinetiikkaan maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joilla systeeminen altistus lisääntyi. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Muiden inhalaatiohoitojen tavoin budesonidiannoksen jälkeen voi ilmetä paradoksaalisia bronkospasmeja ja niihin liittyvää hengitysäänen vinkunaa. Jos tällaista esiintyy, on hoito inhaloitavalla budesonidilla heti keskeytettävä. Potilaan tilannetta on arvioitava ja vaihtoehtoinen hoito on tarvittaessa aloitettava.

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

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Kun käytetään inhaloitavia lääkkeitä, 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 useat erilaiset psyykkiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käytös (etenkin lapsilla). Siksi on tärkeää, että inhaloidun kortikosteroidin annoksessa pyritään pienimpään tehokkaaseen annokseen, jolla astmaoireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

Systemisesti 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.

Kliinisten oireiden paheneminen saattaa johtua akuutista bakteerien aiheuttamasta hengitystieinfektiosta, jolloin tilanteeseen sopiva antibioottihoito voi olla tarpeen. Tällaiset potilaat saattavat tarvita tavallista suuremman Budesonide Teva -annoksen, ja lyhyt suun kautta otettava kortikosteroidihoito voi myös olla tarpeen. Nopeavaikutteista, inhaloitavaa keuhkoputkia laajentavaa lääkettä on käytettävä mahdollisten akuuttien astmaoireiden ensihoitoon.

Erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivisessa tai lepovaiheessa oleva keuhkotuberkuloosi tai hengitysteissä oleva sieni- tai virusinfektio. Hoidettaessa astmapotilaita, joilla astman lisäksi on jokin hengitystieinfektio, on huomioitava, että samanaikaisesti on hoidettava sekä astma että hengitystieinfektio asianmukaisella tavalla.

Jos potilaalla esiintyy erittäin voimakasta limaneritystä hengitysteissä, voi lyhytaikainen suun kautta otettava kortikosteroidihoito olla tarpeen.

Sisäänhengitettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä voi ilmetä suun hiivasieni-infektioita. Tällaisissa tapauksissa hoito tilanteeseen sopivalla sienilääkkeellä, ja joillakin potilailla kortikosteroidihoiton keskeytys, voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Kasvojen ihoärsytysriskin ennaltaehkäisemiseksi kortikosteroidisumutteiden sisäänhengittämisessä suositellaan mieluummin käyttämään suukappaletta kuin kasvomaskia. Jos sisäänhengittämisessä käytetään kasvomaskia, on kasvot huuhdeltava vedellä inhalaation jälkeen.

Lääkesumuttimen kammio ja suukappale (tai kasvomaski) on jokaisen annostelukerran jälkeen puhdistettava kuumalla vedellä ja miedolla pesuaineella. Kaikki osat on pesun jälkeen huuhdeltava huolellisesti vedellä ja kuivattava paineilmalla, eli kytkemällä lääkesumuttimen kammio kompressoriin.

Samanaikaista hoitoa ketokonatsolin, HIV-proteaasin estäjien tai muiden potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa olisi vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, näiden lääkkeiden ja budesonidin antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä (ks. kohta 4.5).

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.

Pediatriset potilaat

Tiedot budesonidin mahdollisesta kasvua hidastavasta vaikutuksesta 6 kk - 4 vuoden ikäisillä lapsilla ovat puutteelliset.

Vaikutukset kasvuun

Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen ja inhaloitavaa kortikosteroidiannosta on pyrittävä pienentämään. Kortikosteroidihoidon edut ja sen mahdolliset haitalliset vaikutukset pituuskasvuun on punnittava huolellisesti toisiaan vasten. Näissä tilanteissa voidaan myös harkita potilaan ohjaamista lasten keuhkosairauksiin perehtyneen erikoislääkärin hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Budesonidin metaboliaa katalysoi pääasiassa CYP3A4-entsyymi. Tämän entsyymin estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteasiinin estäjät (ritonaviiri ja sakinaviiri), voivat siten lisätä systeemistä altistusta budesonidille moninkertaisesti (ks. kohta 4.4). Koska tietoja sopivien annossuositusten antamiseksi ei ole, on edellä mainitun kaltaisten yhdistelmien käyttöä vältettävä. Ellei tällaisilta yhdistelmiltä voida välttyä, on eri lääkkeiden oton välissä pidettävä mahdollisimman pitkät tauot. Lisäksi voidaan harkita budesonidiannoksen pienentämistä.

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

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

Rajalliset tiedot interaktioista suurina annoksina käytetyn inhaloidun budesonidin kanssa viittaavat siihen, että pitoisuudet plasmassa saattavat nousta merkittävästi (keskimäärin nelinkertaisesti), jos 200 mg itrakonatsolia kerran vuorokaudessa annetaan samanaikaisesti budesonidi-inhalaation (1000 mikrogramman kerta-annos) kanssa.

Muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten erytromysiini ja klaritromysiini suurentavat todennäköisesti myös budesonidin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.

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

Simetidiinin samanaikainen anto voi aiheuttaa vähäistä ja yleensä kliinisesti merkityksetöntä budesonidipitoisuuden nousua plasmassa.

Lisämunaaisen toimintaa heikentävä vaikutus on additiivinen, jos samanaikaisesti käytetään systeemisesti tai nenään annettavia steroideja.

Budesonidin ja muiden astman hoidossa käytettävien lääkkeiden välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia.

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.

Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Terapeuttisia budesonidiannoksia käytettäessä vaikutuksia imeväiseen ei kuitenkaan ole odotettavissa. Budesonidia voi käyttää imetyksen yhteydessä.

Imettävien äitien inhaloitavalla budesonidilla (200 tai 400 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) toteutettu ylläpitohoito aikaansaa vain hyvin vähäpätöiset systeemiset budesonidialtistukset imetettävänä oleville lapsille.

Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa imeväisten saamat annokset olivat molempia edellä mainittuja annoksia käytettäessä arviolta 0,3 % äitien vuorokausiannoksista. Imeväisikäisten keskimääräiset lääkeainepitoisuudet plasmassa olivat puolestaan arviolta 1/600 äitien plasmassa todetuista pitoisuuksista, kun imeväisikäisten suun kautta saatujen annosten biologisen hyväksikäytettävyyden oletettiin olevan täydellinen. Budesonidipitoisuudet jäivät alle määritysrajan kaikissa lapsilta otetuissa plasmanäytteissä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yhteenveto

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 ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Elinryhmä</i>	<i>Yleisyys</i>	<i>Haittavaikutus</i>
infektiot	yleiset	suunielun kandidiaasi keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)
immuunijärjestelmä	harvinaiset	välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet*, mukaan lukien ihottumat, kosketusihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot
umpieritys	harvinaiset	systeemisiin kortikosteroidivaikutuksiin viittaavat merkit ja oireet, kuten heikentynyt lisämunaisten toiminta ja hidastunut pituuskasvu**
psykkiset häiriöt	melko harvinaiset	ahdistuneisuus, masennus, unihäiriöt, psyykkomotorinen yliaktiivisuus, aggressiivisuus
	harvinaiset	levottomuus, hermostuneisuus, käytökseen liittyvät muutokset (etenkin lapsilla)
hermosto	melko harvinaiset	vapina
silmit	melko harvinaiset	kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
	yleisyys tuntematon	glaukooma
hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	yleiset	yskä, käheys, kurkun ärsytys
	harvinaiset	bronkospasmit, ääntöhäiriöt
ruoansulatuselimistö	yleiset	suun limakalvojen ärsytys, nielemisvaikeudet
iho ja ihonalainen kudus	harvinaiset	mustelmat, ihoreaktiot, kutina, ihon punoitus
luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinaiset	lihasspasmit
	harvinaiset	hidastunut pituuskasvu
tutkimukset	hyvin harvinaiset	vähentynyt luuntiheys

* Ks. lisätiedot kohdasta ”Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset / Kasvojen ihoärsytys”

** Ks. lisätiedot tämän kappaleen alakohdasta ”Pediatriiset potilaat”.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kasvojen ihoärsytystä, joka on yksi yliherkkyysoireiden muoto, on ilmennyt joissakin tapauksissa, joissa budesonidia on annosteltu kasvomaskin avulla. Kasvojen ihoärsytyksen välttämiseksi kasvot olisi aina pestävä vedellä inhalaatiomaskin käytön jälkeen.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kaihia on raportoitu melko harvinaisena myös lumelääkeryhmän potilailla.

Yhdistetyt tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa 13 119 potilasta sai inhaloitavaa budesonidia ja 7 278 potilasta sai lumelääkettä, osoittavat ahdistuneisuutta ilmenneen 0,52 %:lla budesonidia saaneista potilaista ja 0,63 %:lla lumelääkettä saaneista. Vastaavat luvut masennuksen osalta olivat 0,67 % inhaloidulla budesonidilla ja 1,15 % lumelääkkeellä.

Keuhkokuumeen riski on tavallista suurempi vastadiagnosoituilla COPD-potilailla, jotka aloittelevat inhaloitua kortikosteroidihoitoaan. Kahdeksan yhdistetyn kliinisen tutkimuksen painotetussa arvioinnissa ei kuitenkaan todettu lisääntyneitä keuhkokuumeen riskejä, kun tutkimuksiin osallistui 4 643 budesonidihoidoa

saavaa ja 3 643 ei-inhaloitua kortikosteroidihoitoa saamaan satunnaistettua COPD-potilasta. Tulokset seitsemästä ensimmäisestä näistä kahdeksasta tutkimuksesta on julkaistu meta-analyysin muodossa.

Inhaloitu budesonidihoito voi aiheuttaa suunielun kandidiaasia. Kokemus on osoittanut, että kandidiaasia esiintyy harvemmin, jos lääke inhaloidaan ennen ateriala ja/tai suu huuhdellaan inhalaation jälkeen. Useimmissa tapauksissa suunielun kandidiaasi paranee paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, eikä inhaloitavaa budesonidihoitoa tarvitse keskeyttää.

Inhaloinnista aiheutuvaa yskää voi yleensä ehkäistä inhaloimalla beeta-2-agonistia (esim. terbutaliinia) 5-10 minuuttia ennen Budesonide Teva sumutinsuspensiota.

Inhaloituja kortikosteroideja käytettäessä voi myös ilmetä systeemisiä vaikutuksia. Näin etenkin, jos suuria annoksia käytetään pidemmän aikaa. Tällaisia vaikutuksia voivat olla lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen, kaihi, glaukooma ja lisääntynyt alttius infektiosairauksille. Stressinsietokyky voi myös heikentyä. Todennäköisyys edellä kuvatun kaltaisille systeemisille haittavaikutuksille on kuitenkin huomattavan paljon pienempi käytettäessä inhaloitua budesonidia, kuin jos käytetään suun kautta otettavia kortikosteroideja.

Pediatriset potilaat

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

Tiedot budesonidia sisältävän sumutinsuspension turvallisuudesta ja tehosta ylipainoisten tai liikalihavien lasten hoidossa ovat rajalliset. Laihdutus on kuitenkin tärkeä tavoite, jota on harkittava.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen ei oleteta muodostuvan kliiniseksi ongelmaksi budesonidin käytön yhteydessä (edes hyvin suurina annoksina käytettynä).

Oireet

Ainoa haittavaikutus useiden, lyhyen ajan kuluessa otettujen sumutinsuspensioannosten jälkeen on lisämunuaiskuoren toiminnan heikentyminen. Pitkään jatkuneen, erittäin suurten annosten käytön seurauksena voi lisämunuaiskuoren toiminnan heikentymisen ohessa esiintyä jonkinasteista lisämunuaiskuoren atrofiaa.

Hoito

Akuutti yliannostus: Ei tarvetta välittömiin hoitotoimiin. Budesonidihoitoa tulee jatkaa pienimmällä mahdollisella annostuksella. Lisämunuaiskuoren toiminta palautuu itsestään normaalisti muutamassa vuorokaudessa.

Krooninen yliannostus: Systeemisiä glukokortikoidivaikutuksia, kuten hyperkortisolismia ja lisämunuaisten toiminnan heikkenemistä, voi esiintyä jatkuvasti liian isoja budesonidiannoksia käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4). Potilaita, joiden annokset ylittävät virallisesti hyväksytyt annokset, on seurattava huolellisesti

annosta vähitellen pienentäen. Potilasta on hoidettava steroidiriippuvaisena ja hänen hoidossaan on siirryttävä sopivaan, systeemisesti annettavaan steroidiylläpitoannokseen (esim. prednisoloni). Kun tila on saatu vakaaksi, potilaan tulisi jatkaa inhaloitavan budesonidin käyttöä suositellulla annoksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit
ATC-koodi: R03BA02

Vaikutusmekanismi

Budesonidi on halogeeniton glukokortikosteroidi, jolla on suuri paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus ja vain hyvin pienet systeemiset vaikutukset. Tämä johtuu siitä, että maksa inaktivoi budesonidin hyvin nopeasti sen imeytyttyä verenkiertoon (ks. lisäksi kohta 5.2). Glukokortikosteroidien tarkka vaikutusmekanismi astman hoidossa ei ole täysin tiedossa. Anti-inflammatorisia vaikutuksia (esim. T-soluihin, eosinofiileihin ja syöttösoluihin), kuten tulehdusten välittäjäaineiden vapautumisen ja sytokiinivälitteisen immuunivasteen estoa, pidetään tärkeinä.

Keuhkojen toiminnan paranemista on havaittavissa joidenkin tuntien kuluessa suun kautta Turbuhalerin avulla inhaloidun budesonidikerta-annoksen jälkeen. Suun kautta inhaloidun budesonidin terapeuttinen vaikutus saavuttaa kuitenkin huippunsa vasta useiden viikkojen käytön jälkeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Astmapotilailla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin saman systeemisen hyötyosuuden aikaansaavia inhaloidun ja niellyn budesonidin annoksia lumelääkkeeseen, vain inhaloidulla budesonidilla todettiin osoitus tilastollisesti merkitsevästä tehosta lumelääkkeeseen nähden. Näin ollen tavanomaisin annoksin käytetyn inhaloidun budesonidin terapeuttinen teho voi suurelta osin johtua sen suorasta vaikutuksesta hengitysteihin.

Koe-eläimillä ja potilailla suoritetuissa altistuskokeissa budesonidi on osoittanut anafylaksian kehittymistä ehkäisevää ja anti-inflammatorista vaikutusta. Nämä vaikutukset ovat olleet todettavissa vähentyneenä keuhkoputkien ahtautumisena sekä välittömien että viivästyneiden allergisten reaktioiden yhteydessä.

Budesonidin on myös osoitettu vähentävän hyperreaktiivisten potilaiden hengitysteiden reaktioherkkyyttä histamiinille ja metakoliinille. Inhaloitu budesonidihoito toimii tehokkaana rasitusastman estohoitona.

Vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa budesoniditutkimuksissa on osoitettu annoskokoon suhteutettuja vaikutuksia kortisolipitoisuuksiin plasmassa ja virtsassa. Suositusannoksilla budesonidi vaikuttavaa huomattavasti vähemmän lisämunuaisten toimintaan kuin 10 mg prednisoniannokset (ACTH-kokeen perusteella).

Kliinisissä tutkimuksissa budesonidi on osoittanut hyvää tehoa keuhkoastman hoidossa, ja ylläpito-hoidossa haittavaikutukset ovat yleensä lievät.

Keuhkoastumataudin pahenemisvaiheet

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että sumutinsuspensiona annettu budesonidi annoksella 4–8 mg vuorokaudessa toimii tehokkaana hoitona keuhkoastumataudin pahenemisvaiheissa.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 199 akuutista keuhkoastumataudin pahenemisvaiheesta kärsivää potilasta, potilaille annettiin kolmen vuorokauden ajan joko 8 mg budesonidia vuorokaudessa sumutinsuspension muodossa (2 mg neljä kertaa päivässä; n = 71); 30 mg prednisolonia suun kautta 12 tunnin välein (n = 62); tai lumelääkettä (n = 66). Hengitysteiden laajenemisen jälkeen FEV1-arvon paraneminen suhteessa lumelääkkeeseen oli 0,10 l

budesonidilla ja 0,16 l prednisolonilla. Ero aktiivihoidojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Osuudet potilaista, joilla FEV1 parani vähintään 0,15 l hengitysteiden laajenemisen myötä, olivat suuremmat budesonidia sumutinsuspension muodossa saaneilla (34 %) ja prednisolonia saaneilla (48 %) potilailla verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (18 %). Erot olivat tilastollisesti merkitsevät molemmilla aktiiviaineilla verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,05$), mutta ero aktiiviaineiden välillä ei ollut merkitsevä.

Pediatriset potilaat

Rajalliset pitkäaikaistutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että useimmat budesonidi-inhalaatiohoitoa saaneet lapset ja nuoret lopulta saavuttavat aikuisiän tavoitepituutensa. Alkuvaiheessa on kuitenkin havaittu pientä, mutta ohimenevää, pituuskasvun hidastumista (noin 1 cm). Tätä ilmenee yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4).

Kliiniset tiedot: Astma

Budesonide Teva sumutinsuspension tehoa on arvioitu useissa eri tutkimuksissa. Kerran tai kahdesti vuorokaudessa annetun budesonidin on todettu olevan tehokas kroonisen astman kohtauksia ennaltaehkäisevä hoito sekä aikuisilla että lapsilla.

Kliiniset tiedot: Valekuristustauti

Valekuristustautia sairastavilla lapsilla on suoritettu useita, budesonidia sisältävää sumutinsuspensiota lumelääkkeeseen vertailevia tutkimuksia. Seuraavissa kappaleissa esitetään pari edustavaa esimerkkiä näistä tutkimuksista.

Lääkkeen teho lievää tai kohtalaista valekuristustautia sairastavilla lapsilla

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, parantaako budesonidia sisältävä sumutinsuspensio valekuristustaudin oirepisteitä tai lyhentääkö lääkitys sairaalahoidon kestoa. Tähän tutkimukseen osallistui 87 lasta (iältään 7 kk - 9 v), jotka joutuivat sairaalahoitoon kliinisen valekuristustautidiagnoosin vuoksi. Lapsille annettiin 2 mg:n aloitusannos budesonidia tai lumelääkettä, jonka jälkeen he saivat 1 mg:n budesonidiannoksen tai lumelääkettä 12 tunnin välein. Tässä tutkimuksessa budesonidihoito paransi valekuristustaudin oirepisteitä tilastollisesti merkitsevästi 12 ja 24 tunnin kohdalla sekä lisäksi kahden tunnin kohdalla sellaisilla potilailla, joiden aloituspisteet olivat yli 3. Lisäksi sairaalassaoloaika lyheni 33 %:lla.

Lääkkeen teho kohtalaista tai vaikeaa valekuristustautia sairastavilla lapsilla

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin budesonidia sisältävän sumutinsuspension tehoa valekuristustaudin hoidossa lumelääkkeellä saavutettavissa olevaan vaikutukseen. Tähän tutkimukseen osallistui 83 vauvaa ja lasta (iältään 6 kk - 8 v), jotka olivat joutuneet sairaalahoitoon valekuristustaudin vuoksi. Tutkimuksessa potilaat saivat joko 2 mg budesonidia tai lumelääkettä 12 tunnin välein, enintään 36 tunnin ajan tai siihen saakka, kunnes heidät kotiutettiin sairaalasta. Valekuristustaudin kokonaispisteet arvioitiin 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua ensimmäisestä lääkemannoksesta. Kahden tunnin kohdalla sekä vaikuttavaa ainetta että lumelääkettä saaneiden potilaiden oirepisteet olivat parantuneet samalla tavalla. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kuuden tunnin kuluttua valekuristustaudin oirepisteet olivat sen sijaan parantuneet tilastollisesti merkitsevästi enemmän budesonidiryhmän potilailla verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin. Tämä etu suhteessa lumelääkkeeseen oli yhtä selkeä 12 ja 24 tunnin kuluttua.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lääkesumuttimella annetun budesonidisumutinsuspension systeeminen hyötyosuus aikuisilla on noin 15 % nimellisestä annoksesta ja 40-70 % potilaan hengitysteihin jakautuneesta annoksesta. Vain pieni osuus systeemisesti jakautuneesta annoksesta on peräisin niellystä lääkemäärästä. Lääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 10-30 minuutissa sisäänhengittämisen aloittamisesta, ja tämä pitoisuus on 2 mg:n annoksen jälkeen noin 4 nmol/l.

Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus aikuisilla on noin 3,0 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85-90 prosentista.

Biotransformaatio

Noin 90 % budesonidista muuttuu metaboliiteiksi maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian myötä. Tämä metabolia välittyy CYP3A4:n kautta ja sen seurauksena syntyvien metaboliittien glukokortikoidiaktiivisuus on alhainen. Kaikista tärkeimpien metaboliittien (eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin) glukokortikoidiaktiivisuus alle 1 % budesonidin aktiivisuudesta.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät muuttumattomina tai konjugoituneina pääosin munuaisten kautta. Muuttumatonta budesonidia ei ole tavattu virtsasta. Terveillä aikuisilla budesonidin systeeminen puhdistuma on tehokas (noin 1,2 l/min) ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 2-3 tuntia laskimonsisäisen annon jälkeen.

Lineaarisuus

Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla budesonidin farmakokinetiikka on lineaarinen suhteessa annoskokoon.

Pediatriset potilaat

Astmaa sairastavilla lapsilla (4-6 vuotiaat) budesonidin systeeminen puhdistuma on noin 0,5 l/min. Painokiloihin nähden budesonidin puhdistuma on lapsilla 50 % nopeampaa kuin aikuisilla. Astmaa sairastavilla lapsilla budesonidin eliminaation puoliintumisaika inhalaation jälkeen on noin 2,3 tuntia, mikä suunnilleen vastaa terveiltä aikuisilta mitattua vastaavaa lukua. Astmaa sairastavilla, 4-6 vuotiailla lapsilla budesonidin systeeminen hyötyosuus lääkesumuttimen kautta (Pari LC Jet Plus, Pari Master –kompressori) annetusta budesonidisuspensiosta on noin 6 % nimellisestä annoksesta ja 26 % annoksesta, joka jakautuu potilaan hengitysteihin. Systeeminen hyötyosuus lapsilla on noin puolet terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla todetusta hyötyosuudesta.

1 mg:n budesonidiannoksen yhteydessä huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 20 minuuttia lääkesumuttimen käytön aloittamisesta, ja tämä pitoisuus on 4-6 vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla noin 2,4 nmol/l. Nebulisaattorin kautta annetun 1 mg:n budesonidikerta-annoksen aikaansaama altistus (C_{max} ja AUC) 4-6 vuotiailla lapsilla on verrattavissa terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla todettuun altistukseen, kun heille annettiin sama annos budesonidia saman nebulisaattorijärjestelmän kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Budesonidin akuutti toksisuus on alhainen ja oireet edustavat samaa vaikeusastetta ja tyyppiä kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Subakuuttia ja kroonista toksisuutta sekä geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittäneissä kokeissa ei havaittu erityisiä riskejä ihmisille, kun budesonidia käytettiin terapeuttisin annoksin.

Vaikka aivogliomien lisääntymistä tavattiin urosrotilla suoritetussa tutkimuksessa, ei tätä enää todettu uusintatutkimuksessa. Tähänastaisen kliinisen kokemuksen perusteella ei ole olemassa minkäänlaisia viitteitä siitä, että budesonidi voisi aiheuttaa aivogliomia tai muita primaarikasvaimia ihmiselle.

Glukokortikosteroidit (budesonidi mukaan lukien) ovat eläinkokeissa aiheuttaneet teratogeenisiä vaikutuksia, kuten kitalakihalkiota ja luuston poikkeavuuksia. Vastaavanlaisia vaikutuksia pidetään epätodennäköisinä ihmisillä, kun käytetään suositusannoksia.

Lisäksi eläinkokeet ovat osoittaneet, että prenataaliaikana annetut suuret glukokortikosteroidiannokset (jotka kuitenkin ovat pienempiä kuin teratogeeniset annokset) lisäävät riskiä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen,

aikuisiän sydän- ja verisuonisairauksiin, glukokortikoidireseptoritheyden pysyviin muutoksiin, hermovälittäjäaineiden aineenvaihdunnan muutoksiin sekä käyttäytymisen muutoksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

dinatriumedetaatti
natriumkloridi
polysorbaatti 80 (E 433)
sitruunahappomonohydraatti (E 330)
natriumsitraatti (E 331)
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.
Foliopussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.
Avattu ampulli: Käytä heti. Mahdollisesti yli jäänyt suspensio on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.
Säilytä ampullit pystyasennossa. Pidä ampullit foliopussissaan myös foliopussin avaamisen jälkeen. Avattu foliopussi on säilytettävä ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Avatun foliopussin säilyvyys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

LDPE:stä valmistetut kerta-annosampullit. Jokainen ampulli sisältää 2 ml suspensiota. Viiden ampullin rivistö on pakattu foliopussiin, ja pussit on puolestaan pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot:

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 kertakäyttöön tarkoitettua ampullia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Budesonide Teva sumutinsuspension voi sekoittaa 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen sekä terbutaliinia, salbutamolia, natriumkromoglikaattia tai ipratropiumbromidia sisältäviin liuoksiin. Seokset on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistuksesta.

Jokainen ampulli on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollisesti yli jäänyt suspensio on hävitettävä.

Valmiste säilyy steriilinä, kunnes ampulli avataan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.4.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budesonide Teva 0,5 mg/ml suspension för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull innehåller 1 mg budesonid i 2 ml suspension.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för nebulisator.

Vit till benvit suspension förpackad i endosampuller.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Budesonide Teva suspension för nebulisator är avsett för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn över 6 månader.

Astma

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

Pseudokrupp

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

Exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Budesonid kan användas som alternativ till systemisk kortikosteroidbehandling vid behandling av exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Allmänt

Budesonide Teva suspensionen ska ges via lämplig nebulisator (med munstycke och ansiktsmask). Mängden budesonid som når patienten då läkemedlet administreras via nebulisator varierar, och beror bland annat på följande faktorer:

- nebuliseringstid
- vätskans volym
- nebulisatorns egenskaper
- patientens tidalvolym och dead space
- användningen av ansiktsmask eller munstycke.

Astma

Dosen ska tas två gånger per dygn. Administrering en gång per dygn kan övervägas vid lindrig till måttlig stabil astma.

Initial dosering

Initialdosen ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad och därefter justeras individuellt. Följande doseringar rekommenderas, men minsta effektiva dos bör alltid eftersträvas.

Barn från 6 månader och uppåt

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

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

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

Underhållsdos

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

Barn från 6 månader och uppåt

0,25–1,0 mg per dygn.

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

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

Pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp, är den vanligen använda dosen 2 mg nebuliserat budesonid. Det 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.

Pediatrisk population

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

Exacerbation av KOL

Patienterna ska behandlas med dagliga doser på 4–8 mg budesonid i form av suspension för nebulisator, fördelat på 2–4 deldoser, ända tills klinisk förbättring konstateras, men dock inte över 10 dagar i sträck. Tillräcklig träning i användandet av nebuliserat läkemedel ska ges innan patienten kan ta läkemedlet hemma.

Bruk av budesonid i form av suspension för nebulisator har inte studerats hos patienter med KOL som dessutom har pneumoni eller som är i behov av invasiv, mekanisk ventilering.

Administreringsätt

Användning för inhalation.

Astma

Administrering en gång per dygn

Administrering en gång per dygn bör övervägas till barn och vuxna med lindrig till måttlig, stabil astma och med en underhållsdos på mellan 0,25 mg och 1 mg budesonid per dygn. Administrering en gång per dygn kan sättas in både hos patienter som inte behandlas med kortikosteroider och till välkontrollerade patienter som redan behandlas med inhalationssteroider. Dygnsdosen kan ges såväl morgon som kväll. Vid försämring av astman bör dygnsdosen ökas till två budesoniddoser per dygn.

Effekttilslag

Vid behandlingsstart med budesonid kan en förbättring av astman ses redan inom 3 dagar efter att behandlingen påbörjats. Full effekt uppnås först efter 2–4 veckors behandling.

Patienter som får underhållsbehandling med orala glukokortikosteroider

Budesonidsuspension för nebulisator kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls eller t.o.m. förbättras. En övergång från orala steroider till inhalerat budesonid ska påbörjas då patienten är i en relativt stabil fas.

Initialt ska en hög dos av inhalerat budesonid ges. Den kan ges tillsammans med den tidigare använda orala glukokortikosteroiden under ungefär 10 dagar. Den orala dosen minskas sedan (med exempelvis 2,5 mg prednisolon eller motsvarande dos per månad) till lägsta möjliga nivå. Hos många patienter är det möjligt att helt ersätta den orala glukokortikosteroiden med inhalerat budesonid.

Vid nedtrappning av systemiska kortikosteroider kan vissa patienter uppleva symtom orsakade av steroidutsättningen, t.ex. led- och/eller muskelsmär, trötthet och depression, och även en försämrad lungfunktion. Dessa patienter ska rådas att fortsätta behandlingen med inhalerat budesonid, men de bör även undersökas för eventuella objektiva tecken på binjurebarkinsufficiens. Om sådana tecken föreligger ska dosen av den systemiska kortikosteroiden tillfälligt ökas, för att sedan trappas ned i en ännu långsammare takt. Under perioder med stress eller svåra astmaattacker kan patienter som befinner sig i övergångsfasen behöva behandling med systemiska kortikosteroider. För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt 4.4.

Doseringsschema

Nedanstående schema bör följas:

<i>Dosering i milligram (mg)</i>	<i>Volym Budesonide Teva 0,5 mg/ml suspension för nebulisator</i>
1	2 ml
2	4 ml

Uppdelning av dos och blandbarhet

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

Nebulisator

Budesonide Teva suspension för nebulisator måste administreras med en lämplig nebulisator försedd med munstycke eller ansiktsmask. Nebulisatorn ska anslutas till en luftkompressor med tillräckligt luftflöde (6 - 8 l/min), och fyllnadsvolymen ska vara 2 - 4 ml.

Prestandan (levererad dos) hos olika nebulisatorer kan variera; även för olika nebulisatorer av samma modell och tillverkare.

Obs! Ultraljudsnebulisatorer är inte lämpliga för nebulisering av Budesonide Teva suspension för inhalation och kan därför inte rekommenderas

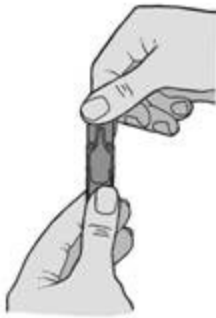
Bruksanvisning

För att minimera risken för jästsvampsinfektion i munhåla och svalg bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje inhalation.

- Ställ i ordning nebulisatorn enligt tillverkarens instruktion.
- Öppna folieförpackningen och ta ut remsan med ampuller. Lösgör en ampull från remsan genom att vrida och dra (Figur 1).



- Skaka ampullen lätt under ca 10 sekunder eller tills ingen fällning syns.
- Håll ampullen upprätt och vrid av den övre delen (Figur 2).



- Vänd ampullen upp och ned och tryck ur innehållet i nebulisatorbehållaren (kammaren) (Figur 3).



- Varje ampull är avsedd för engångsbruk. Efter administreringen ska därför eventuellt oanvänt läkemedel kastas och nebulisatorkammaren rengöras och torkas. Tvätta nebulisatorkammaren och munstycket eller ansiktsmasken med varmt vatten eller mildt rengöringsmedel. Skölj väl och torka genom att ansluta nebulisatorkammaren till kompressorn.
- Patienterna bör instrueras att skölja munnen med vatten efter varje inhalation för att undvika svampinfektioner i munhåla eller svalg.
- Patienterna bör också tvätta ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmask för att förhindra hudirritation i ansiktet.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Budesonide Teva suspension för nebulisator är inte avsett för behandling av akut dyspné eller fortgående astmaanfall (*status asthmaticus*). Dessa tillstånd ska behandlas med kortverkande beta-2-sympatomimetika eller andra bronkdilaterande läkemedel.

Särskilt noggrann uppföljning krävs då patienter överförs från orala kortikosteroider till inhalerade. Patientens astma bör vara under tillräcklig kontroll innan man påbörjar behandling med en hög dos inhalerad kortikosteroid som adderas till underhållsdosen av systemisk kortikosteroid. Efter ungefär 10 dagar påbörjas utsättandet av den systemiska kortikosteroiden med en stegvis minskning av dygnsdosen (exempelvis 2,5 mg prednisolon eller motsvarande varje månad) till lägsta möjliga dos. Eventuellt kan den orala administreringen av kortikosteroid fullständigt ersättas med inhalerad dos. Överförda patienter som har nedsatt binjurebarksfunktion kan behöva tillförsel av systemisk kortikosteroid under perioder av stress, t.ex. kirurgi, infektioner eller vid försämring av astman.

Patienter som krävt höga doser av inhalerade kortikosteroider som anfallsmedicinering eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade dosen av inhalerade kortikosteroider kan också vara i riskzonen för binjurebarkinsufficiens. Tillägg av systemiska kortikosteroider bör övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Under överföringen från oral terapi till inhalation av budesonid, kan symtom uppkomma som tidigare varit undertryckta av den systemiska glukokortikosteroidbehandlingen (t.ex. allergisk rinit, eksem, muskel- och ledsmärter). Specifik tilläggsbehandling bör ges vid sådana tillstånd.

Patienter som tidigare varit beroende av orala kortikosteroider kan få nedsatt binjurebarksfunktion efter långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Återhämtningen kan ta lång tid efter utsättning av långvarig oral kortikosteroidbehandling. Risken för nedsatt binjurebarksfunktion kan därför bestå under en längre tid när patienter som är beroende av orala glukokortikosteroider överförs till budesonid. Under sådana omständigheter ska hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen (HPA) övervakas regelbundet.

En del patienter kan uppleva allmän ospecifik sjukdomskänsla under nedtrappningen av systemiska steroider trots upprätthållande eller till och med förbättring av andningsfunktionen. Dessa patienter ska uppmuntras att fortsätta inhalationsbehandlingen med budesonid och nedtrappningen av oral kortikosteroid, såvida inte de kliniska symtomen motsäger detta (t.ex. tecken som tyder på binjurebarksinsufficiens). I dessa fall krävs ibland en tillfällig ökning av dosen orala kortikosteroider.

Elimineringen av kortikosteroider kan påverkas av nedsatt leverfunktion, varvid elimineringshastigheten minskar och systempåverkan ökar. Biverkningar kan förväntas. Farmakokinetiken för intravenöst administrerat budesonid var dock likartad hos patienter med cirros och hos friska, frivilliga försökspersoner. Vid oral administrering inverkar däremot en nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för budesonid, vilket ledde till ökad systemisk exponering. Detta kan vara kliniskt relevant hos patienter med svår leverinsufficiens.

Liksom vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda med väsande andning omedelbart efter budesoniddosering. Om detta uppträder ska budesonidterapi omedelbart avbrytas, patientens tillstånd utvärderas och alternativ terapi initieras vid behov.

Om akut dyspné uppkommer trots en noga övervakad behandling ska en snabbverkande bronkdilaterare (inhalation) användas och ny medicinsk bedömning övervägas. Om astmasymtomen inte kan kontrolleras adekvat trots maximala doser av inhalerad kortikosteroid, kan patienten behöva korttidsbehandling med systemisk kortikosteroid. I sådana fall ska inhalationsbehandlingen med kortikosteroid fortsättas tillsammans med den systemiska behandlingen.

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

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

Försämring av kliniska symptom på astma kan bero på akut bakteriell luftvägsinfektion och lämplig antibiotikabehandling kan behövas. Sådana patienter kan behöva öka dosen av Budesonide Teva och korttidsbehandling med orala kortikosteroider kan behövas. Snabbverkande bronkdilaterare för inhalation ska användas som akutmedicinering för att lindra akuta astmasymtom.

Särskild försiktighet bör iakttas för patienter med aktiv och tyst lungtuberkulos, liksom för patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna. Detta ska beaktas vid behandling av astma hos patienter som också har luftvägsinfektion; både astman och luftvägsinfektionen ska behandlas adekvat.

Hos patienter med ytterst kraftig slemsekretion i luftvägarna kan korttidsbehandling med orala kortikosteroider vara nödvändig.

Oral candidos kan uppkomma vid behandling med kortikosteroider för inhalation. I sådana fall kan behandling med lämpligt antimykotikum vara nödvändig och för vissa patienter kan det vara nödvändigt att avsluta behandlingen med kortikosteroider (se även avsnitt 4.2).

För att undvika hudirritationer rekommenderas användning av munstycke framför ansiktsmask vid inhalation av kortikosteroider. Tvätta ansiktet med vatten efter behandling om ansiktsmask används.

Tvätta nebulisatorbehållaren och munstycket eller ansiktsmasken i varmt vatten och använd ett mildt rengöringsmedel efter varje användning. Skölj ordentligt och torka behållaren genom att ansluta den till kompressorn.

Samtidig behandling med ketokonazol, HIV-proteashämmare eller andra potenta CYP3A4-hämmande läkemedel bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör intervallet mellan dessa läkemedel och budesoniddoseringen vara så lång som möjligt (se avsnitt 4.5).

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 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 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.

Pediatrik population

Det föreligger otillräckliga data gällande budesonids eventuella tillväxthämmande effekt för barn i åldrarna 6 månader till 4 år.

Inverkan på tillväxt

Hos barn som behandlas med inhalationssteroider under längre tid rekommenderas regelbunden uppföljning av kroppslängden. Om tillväxten är hämmad skall behandlingen utvärderas på nytt och målet ska vara att minska dosen inhalationssteroid. Fördelarna med kortikosteroidbehandlingen bör noggrant vägas mot de potentiella riskerna för hämmad tillväxt. Man bör även överväga att remittera patienten till specialistläkare med kompetens inom lungsjukdomar hos barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolism av budesonid sker primärt genom CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV-proteashämmare (ritonavir och sakvinavir) kan därför flerfaldigt öka den systemiska exponeringen för budesonid (se avsnitt 4.4). Eftersom data saknas för att ge doseringsrekommendationer bör kombinationer av denna typ undvikas. Om det ej är möjligt bör intervallet mellan behandlingarna vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

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

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

Begränsade data för interaktioner med inhalerat budesonid i hög dos indikerar att markanta ökningarna i plasmanivåerna (i medeltal fyrfaldigt) kan uppstå om itraconazol i doser om 200 mg dagligen administreras samtidigt med inhalerat budesonid (singeldos om 1 000 mikrogram).

Andra potenta hämmare av CYP3A4, såsom erytromycin och klaritromycin, ger sannolikt också en markant ökning av plasmakoncentrationerna för budesonid.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlats med kortikosteroider och östrogen eller kontraceptiva steroider, men inga sådana interaktioner har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos-piller.

Samtidig användning av cimetidin kan medföra en något förhöjd plasmakoncentration av budesonid, men detta är i allmänhet inte kliniskt signifikant.

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

Inga interaktioner har konstaterats mellan budesonid och andra läkemedel som används för behandling av astma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

modern och att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Liksom för andra läkemedel som administreras under graviditeten ska nyttan av administrering av budesonid under graviditet för modern vägas mot risken för fostret.

Amning

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

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

I en farmakokinetisk studie, var barnets beräknade dagliga dos 0,3 % av moderns dagliga dos vid båda dosnivåerna. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades till en 600-del av koncentrationerna som observerats i moderns plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos spädbarnet. Koncentrationerna av budesonid i plasmaprover från spädbarnen låg alla under gränsen för kvantifiering.

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Lista över biverkningar

Frekvenserna för biverkningarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
infektioner och infestationer	vanliga	candidos i munhåla och svalg pneumoni (hos KOL-patienter)
immunsystemet	sällsynta	omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner* inklusive utslag, kontakteksem, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner.
endokrina systemet	sällsynta	symtom och tecken på systemeffekter av kortikosteroider, inklusive binjurebarksuppression och tillväxthämning**
psykiska störningar	mindre vanliga	ångest, depression, sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggressivitet
	sällsynta	rastlöshet, nervositet, beteendestörningar (främst hos barn)

centrala och perifera nervsystemet	mindre vanliga	tremor
ögon	mindre vanliga	katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	ingen känd frekvens	glaukom
andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanliga	hosta, heshet, irritation i halsen
	sällsynta	bronkospasm, dysfoni
magtarmkanalen	vanliga	irritation i munslemhinnan, svårigheter att svälja
hud och subkutan vävnad	sällsynta	blåmärken, hudreaktioner, pruritus, erytem
muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	muskelkramper
	sällsynta	tillväxthämning
undersökningar	mycket sällsynta	minskad bentäthet

* Se *Beskrivning av utvalda biverkningar*: hudirritation i ansiktet” nedan

** Se *Pediatrisk population* nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudirritation i ansiktet, som utgör en form av överkänslighetsreaktioner, har inträffat i vissa fall när en nebulisator med ansiktsmask använts vid doseringen av budesonid. För att förhindra hudirritation bör ansiktet alltid tvättas med vatten efter användning av ansiktsmask.

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

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

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

En inhalationsbehandling med budesonid kan ge candidainfektion i mun och svalg. Erfarenheter har visat att candidainfektioner förekommer mindre ofta om inhalationen utförs före måltid eller om munnen sköljs efter inhalationen. I de flesta fall svarar detta tillstånd på lokalbehandling med svampmedel utan att inhalationsbehandlingen med budesonid behöver avbrytas.

Hosta orsakad av inhalationerna kan vanligen förebyggas genom inhalation av beta-2-stimulerare (t.ex. terbutalin) 5 - 10 minuter före administrering av Budesonide Teva suspension för nebulisator.

Systemeffekter av inhalationskortikosteroider kan förekomma, särskilt med höga doser och långa behandlingsperioder. Möjliga systemeffekter inkluderar binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskning av bentätheten, katarakt, glaukom och en ökad tendens till infektioner. Förmågan att hantera stress kan vara nedsatt. Sannolikheten för dessa beskrivna systemeffekter är emellertid betydligt mycket mindre för inhalerat budesonid än med orala kortikosteroider.

Pediatrisk population

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

Det finns begränsade tillgängliga data gällande säkerhet och effekt för nebuliserat budesonid hos överviktiga barn eller barn med fetma, men en viktninskning är dock ett viktigt mål som bör övervägas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

En akut överdosering med budesonid förväntas inte utgöra något kliniskt problem ens vid fall av mycket höga doser.

Symtom

Den enda skadliga effekten efter höga doser spray under en kortare period är nedsatt binjurebarksfunktion. Om det rör sig om kronisk användning med mycket höga doser kan viss binjurebarksatrofi uppträda utöver binjurebarkssuppression.

Behandling

Akut överdos: Inga behov av akuta åtgärder. Behandlingen med budesonid ska fortsätta med minsta möjliga underhållsdos och binjurebarksfunktionen kommer att återhämta sig automatiskt inom några dagar.

Kronisk överdos: Systemiska kortikosteroideffekter, såsom hyperkortisolism och binjuresuppression, kan förekomma hos patienter som kroniskt använder alltför stora doser budesonid (se avsnitt 4.4). Patienter som får för stora doser ska följas noggrant och dosen småningom minskas. Patienten ska behandlas som beroende av steroider och överföras till lämplig underhållsdos med systemisk steroid, exempelvis prednisolon. När tillståndet är stabilt ska patienten fortsätta inhalationsbehandlingen med budesonid med rekommenderad dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider.

ATC-kod: R03BA02

Verkningsmekanism

Budesonid är en halogenfri glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt och endast mycket små systemiska effekter. Detta beror på att det budesonid som absorberas, fort kommer att inaktiveras i levern (se även avsnitt 5.2). Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikoider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter (t.ex. på T-celler, eosinofila celler och mastceller) såsom hämning av frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierat immunsvär, anses betydelsefulla.

Efter en engångsdos budesonid administrerat som oral inhalation via Turbuhaler, kan förbättrad lungfunktion ses inom några timmar. Den terapeutiska effekten av oralt inhaled budesonid uppnår dock sitt maximum först efter flera veckor.

Farmakodynamiska effekter

En klinisk prövning med astmapatienter, hos vilka inhaled och oralt tillförd budesonid vid doser beräknade att ge likvärdig systemisk biotillgänglighet, visade statistiskt signifikanta effekter för inhaled, men inte för oralt tillförd, budesonid, jämfört med placebo. Den terapeutiska effekten av normalt använda doser av budesonid för inhalation kan därför huvudsakligen bero på dess direkta effekt på luftvägarna.

Budesonid har uppvisat en anti-anafylaktisk och anti-inflammatorisk effekt i provokationstest på försöksdjur och patienter. Denna effekt har visat sig som minskad bronkobstruktion under såväl den omedelbara som den sena fasen av allergiska reaktioner.

Det har också visats att budesonid minskar luftvägarnas histamin- och metakolinreaktivitet hos hyperreaktiva patienter. Behandling med budesonid för inhalation har använts för att effektivt förebygga ansträngningsutlöst astma.

Inverkan på plasmakortisolkoncentrationen

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

I kliniska studier har budesonid visat sig ha god effekt vid bronkialastma. Biverkningarna vid underhållsbehandling är vanligen lindriga.

Exacerbation av KOL

Flera studier har visat att nebuliserat budesonid i doser på 4–8 mg dagligen utgör en effektiv behandling vid exacerbationer av KOL.

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med 199 patienter med akut exacerbation av KOL, behandlades patienterna med antingen nebuliserat budesonid i doser på 8 mg dagligen (2 mg fyra gånger dagligen; n = 71), oralt prednisolon i doser på 30 mg var 12:e timme (n = 62), eller med placebo (n = 66) i totalt 3 dagars tid. Förbättringen av FEV1 efter luftvägsdilatation i jämförelse mot placebo var 0,10 l för budesonid och 0,16 l för prednisolon. Skillnaden mellan de två aktiva behandlingarna var inte statistiskt signifikant. Andelen patienter med en förbättring av FEV1 på minst 0,15 l efter luftvägsdilatation var större i grupperna som fick nebuliserat budesonid (24 %) eller prednisolon (48 %) i jämförelse mot dem som fick placebo (18 %). Skillnaden var statistiskt signifikant för bägge aktiva behandlingsformer i jämförelse mot placebo ($p < 0,05$), men inte mellan de olika aktiva behandlingarna.

Pediatrik population

Begränsade data från långtidsstudier pekar på att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerat budesonid slutligen når förväntad längd som vuxna. En liten, men övergående tillväxthämning (cirka 1 cm) har dock observerats. Detta sker vanligtvis under det första behandlingsåret (se avsnitt 4.4)

Kliniska data – astma

Effekten av nebuliserat Budesonide Teva har utvärderats i ett stort antal studier och det har visats att budesonid är effektivt för både vuxna och barn som en gång eller två gånger dagligen använder läkemedlet för profylaktisk behandling av kronisk astma.

Kliniska data – pseudokrupp

Ett antal studier hos barn med pseudokrupp har jämfört nebuliserat budesonid med placebo. Exempel på ett par representativa studier som utvärderar detta ges nedan:

Effekt hos barn med mild till måttlig pseudokrupp

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

Effekt hos barn med måttlig till svår pseudokrupp

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen för budesonid hos vuxna är cirka 3,0 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ungefär 85–90 %.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (ungefär 90 %) första-passage-metabolism i levern via CYP3A4 till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i oförändrad eller konjugerad form, huvudsakligen via njurarna. Ingen oförändrad budesonid återfinns i urinen. Budesonid har hög systemisk clearance (cirka 1,2 liter/min) hos friska vuxna, och halveringstiden i eliminationsfasen efter intravenös administrering är ungefär 2-3 timmar.

Linjäritet

I kliniskt relevanta doser är farmakokinetiken för budesonid dosproportionerlig.

Pediatrisk population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av budesonid är låg och symtomen är av samma svårighetsgrad och -typ som för andra glukokortikosteroider.

Gångse studier avseende subakut toxicitet, kronisk toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa då budesonid administrerades inom det terapeutiska dosområdet.

Trots att en ökad incidens av hjärngliom observerades hos hanråttor i en studie, kunde detta inte bekräftas i en upprepad studie. Tillgänglig klinisk erfarenhet visar inga tecken på att budesonid skulle kunna inducera hjärngliom eller andra primära neoplasmer hos människa.

Glukokortikosteroider, inklusive budesonid, har orsakat teratogena effekter hos djur, såsom gomspalt och skelettmissbildningar. Liknande effekter bedöms osannolika hos människa vid rekommenderade dosnivåer.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikosteroider (dock vid exponering understigande det teratogena dosintervallet) kan ha ett samband med en ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikosteroidreceptortäthet, neurotransmittoromsättning samt beteende.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

dinatriumedetat
natriumklorid
polysorbat 80 (E 433)
citronsyramonohydrat (E 330)
natriumcitrat (E 331)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

I oöppnad förpackning: 2 år

Efter att folieförpackningen har öppnats för första gången: 3 månader.

Öppnad ampull: Innehållet ska användas omedelbart. Eventuellt överbliven suspension ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvara ampullerna i upprätt läge. Förvara ampullerna i folieförpackningen också efter att folien öppnats.

Den öppnade folieförpackningen ska förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas. För hållbarhet för den öppnade folieförpackningen, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosampuller av LDPE. Varje ampull innehåller 2 ml suspension. Strips med fem ampuller är förpackade i en folieförpackning som levereras i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller för engångsanvändning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Varje ampull är endast för engångsbruk. Eventuell oanvänd suspension ska kasseras.

Produkten är steril fram till öppnandet av ampullen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.2.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 30.4.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.6.2022