

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio.

Helposti uudelleen suspensoituvaa valkoinen tai melkein valkoinen suspensio.

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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Hyvin vakava, sairaalahoitoa edellyttävä kurkunpääntulehdus (laryngitis subglottica).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Suosittelun aloitusannos

Aikuiset ja vanhuksat: 1-2 mg päivässä.

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

Ylläpitoannos

Annosta lasketaan vähitellen pienimpään ylläpitoannokseen, jolla potilas pysyy oireettomana.

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

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

Kerran päivässä anto

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

Vaikutuksen alkaminen

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

Astma

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

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

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

Annoksen jakaminen ja sekoitettavuus

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

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

Annostus

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

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

Ohjeet Pulmicort-sumutinsuspension oikeaan käyttöön

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

Huom.! On tärkeää neuvoa potilasta

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

Kurkunpää tulehdus

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

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 lyhytvaikutteinen bronkodilaatiohoito ei tehoa tai jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita, tulee hänen kääntyä lääkärin puoleen. Tällaisessa tapauksessa tulee ottaa huomioon lisääntyneen anti-inflammatorisen lääkeshoidon tarve, esim. inhaloidun budesonidin annosta lisätään tai potilaalle aloitetaan oraalinen kortikosteroidikuuri.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Näköhäiriö

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

Vaikutus kasvuun

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

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

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

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Budesonidi ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

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

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

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

* **Pediatriset potilaat**

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Harvoissa tapauksissa, saattavat inhalaatiolääkkeet toistaiseksi tuntemattomasta syystä aiheuttaa bronkospasmin.

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus suurillakaan Pulmicort-annoksilla ei ole kliinisesti merkitsevä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus

Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismia astman hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusväittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto ovat luultavasti merkitseviä. Budesonidin voimakkuus mitattuna glukokortikosteroidireseptoriin sitoutumisena on 15-kertainen verrattuna prednisoloniin.

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

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

Astman paheneminen

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

Rasitusastma

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

Hengitysteiden reaktiivisuus

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

Kasvu

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

Vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen

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

Pediatriset potilaat

Kliininen – astma

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

Kliininen – kurkunpää tulehdus

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

Teho lasten lievän tai keskivaikean kurkunpää tulehduksen hoidossa

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

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

Teho lasten keskivaikean tai vaikean kurkunpää tulehduksen hoidossa

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus

Kliinisesti relevantilla annosalueella budesonidin kinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen.

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Vedetön sitruunahappo
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

5 annossäiliötä on pakattu yhteen laminoituun alumiinifoliokuoreen.

Pakkauskoko 20 x 2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ks. kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Keilaranta 18
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Pulmicort 0,25 mg/ml: 10184

Pulmicort 0,5 mg/ml: 10185

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pulmicort® 0,25 mg/ml och 0,5 mg/ml suspensioner för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pulmicort 0,25 mg/ml: 1 ml innehåller 0,25 mg budesonid.

Pulmicort 0,5 mg/ml: 1 ml innehåller 0,5 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för nebulisator.

Vit eller nästan vit suspension som lätt suspenderas på nytt.

Pulmicort 0,25 mg/ml: Dosbehållarens vinge är märkt "2 ml" och (0,5 mg). Dosbehållarens kropp är märkt "Pulmicort® 0,25 mg/ml" på ena sidan och "BUDESONIDE" på andra sidan.

Pulmicort 0,5 mg/ml: Dosbehållarens vinge är märkt "2 ml" och (1,0 mg). Dosbehållarens kropp är märkt "Pulmicort® 0,5 mg/ml" på ena sidan och "BUDESONIDE" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av bronkialastma särskilt hos patienter som behöver glukokortikosteroider som profylax av inflammation i samband med astma, och när effekten av inhalationspray eller inhalationspulver inte är tillräcklig eller dessa inte kan användas.

Mycket svår pseudokrupp (subglottisk laryngit) som kräver sjukhusbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosen är individuell. Dosen minskas gradvis till den lägsta underhållsdos vid vilken patienten förblir asymtomatisk.

Administrering en eller två gånger dagligen. Administrering en gång dagligen kan användas om den dagliga dosen är 0,25–1 mg.

Rekommenderad initialdos

Vuxna och äldre: 1–2 mg dagligen.

Barn från 6 månader: 0,25–0,5 mg dagligen. En högre dos, t.ex. 1 mg dagligen, kan övervägas för patienter som nyligen fått orala steroider.

Underhållsdos

Dosen minskas gradvis till den lägsta underhållsdos vid vilken patienten förblir asymtomatisk.

Vuxna/äldre: 0,5–4 mg dagligen. I mycket svåra fall kan dosen ökas ytterligare.

Barn från 6 månader: 0,25–2 mg dagligen.

Administrering en gång dagligen

Administrering en gång dagligen kan övervägas vid behandling av lindrig och medelsvår astma hos barn i åldern ≥ 6 månader, om underhållsdosen är 0,25-1 mg budesonid dagligen. Administrering en gång dagligen kan påbörjas hos patienter som inte tidigare har fått steroidbehandling eller vars astma är under god kontroll med en inhalerad steroid. Dosen kan tas antingen på morgonen eller på kvällen. Om symtomen på astma förvärras, ska dosen ökas och de dagliga doseringstillfällena ökas, eftersom effekten av behandling en gång dagligen är mindre än effekten av behandling med samma dos budesonid uppdelat på två dagliga doseringstillfällen.

Insättande av effekt

Vid insättning av inhalationsbehandling av astma med Pulmicort suspension för nebulisator, kan astmasymtomen lindras redan inom 3 dagar, även om den bästa effekten vanligen uppnås inom 2-4 veckor.

Astma

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

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

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

Uppdelning och blandbarheten av dosen

Pulmicort suspension för nebulisator kan blandas i 0,9 % koksaltlösning samt i vätska för nebulisator innehållande terbutalin, salbutamol, fenoterol, acetylcystein, natriumkromoglikat eller ipratopium. Dessa blandningar ska användas inom 30 minuter.

Endosbehållarna kan uppdelas för att få en mer exakt dos. Endosbehållaren är märkt med en linje. Linjen indikerar volymen 1 ml när endosbehållaren hålls upp och ner. Om enbart 1 ml suspension används ska innehållet tömmas tills vätskans yta ligger vid linjen. Den öppnade endosbehållaren förvaras i ett folielaminatkuvert i skydd från ljus. Den öppnade endosbehållaren ska användas inom 12 timmar.

Dosering

Budesonidmängd	Pulmicort suspension för nebulisator 0,25 mg/ml	Pulmicort suspension för nebulisator 0,5 mg/ml
0,25 mg	1 ml*)	-
0,5 mg	2 ml	-
0,75 mg	3 ml	-
1 mg	-	2 ml
1,5 mg	-	3 ml
2 mg	-	4 ml

*) Skall blandas med 0,9 % natriumklorid till 2 ml.

Instruktion för korrekt användning av Pulmicort suspension för nebulisator

Pulmicort suspension för nebulisator inhaleras med hjälp av en nebulisator försedd med munstycke eller lämplig ansiktsmask. Nebulisatorn, vars volym ska vara 2-4 ml, ska anslutas till en luftkompressor för att få en tillräcklig luftström (5-8 liter/min).

Observera! Det är viktigt att instruera patienten

- att noggrant läsa bruksanvisningen i den medföljande bipacksedeln
- ultraljudssprayer lämpar sig inte för administrering av Pulmicort suspension för nebulisator, och därför rekommenderas de inte
- att andas in långsamt och djupt via munstycket och frigöra dosen under inandningen
- att gurgla munnen med vatten och spotta ut vattnet efter varje inhalationstillfälle för att minska risken för kandidos i orofarynx
- att skölja ansiktet med vatten för att förhindra hudirritation vid användning av ansiktsmask
- att rengöra och underhålla nebulisatorn regelbundet enligt tillverkarens instruktioner.

Pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp är den vanliga dosen 2 mg nebuliserat budesonid. Denna mängd 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 uppnås.

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar. Detta kan ha klinisk betydelse för patienter med allvarlig leverdysfunktion.

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

Oral kandidos kan uppkomma vid behandling med 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).

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

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

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

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

Synrubbning

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

Påverkan på tillväxt

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt

med målsättning att minska dosen inhaled kortikosteroid. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecialist övervägas.

Pneumoni hos patienter med KOL

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Begränsade data för hög dos 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 mikrog).

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Liksom för andra läkemedel som administreras under graviditeten ska nyttan av administrering av budesonid för modern vägas mot risken för fostret. Om glukokortikosteroidbehandling är nödvändig under graviditeten rekommenderas inhalede steroider

som behandling, eftersom de orsakar färre systemiska biverkningar än orala doser av glukokortikosteroider med samma effekt.

Amning

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Lista med biverkningar i tabellform

Frekvenserna definieras enligt följande:

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

Tabell 1. Läkemedelsbiverkningar efter organsystem				
Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	kandidos i orofarynx, pneumoni (hos KOL-patienter)			
<i>Immunsystemet</i>			omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner** inklusive utslag, urtikaria, kontaktdermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion	
<i>Endokrina systemet</i>			tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad tillväxt*	

<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		tremor		
<i>Ögon</i>		katarakt***, dimsyn (se även avsnitt 4.4)		glaukom
<i>Psykiska störningar</i>		ångest****, depression****	rastlöshet, nervositet, beteendeförändringar (främst hos barn)	sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggression
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	hosta, halsirritation		bronkospasm, dysfoni, heshet	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			blåmärken	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		muskelkramp		

* **Pediatrik population**

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

I mycket sällsynta fall kan fynd eller symtom på systemisk glukokortikosteroid effekt förekomma, inklusive binjurebarkinsufficiens och hämmad tillväxt. Biverkningar av användning av inhaleerade glukokortikosteroider kan eventuellt bero på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering, såväl som individuell känslighet.

** Hudirritation i ansiktet, som exempel på en överkänslighetsreaktion, har i några fall förekommit när nebulisator med ansiktsmask har använts. För att förhindra irritation ska huden i ansiktet tvättas med vatten efter att ansiktsmasken har använts.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, ATC-kod: R03B A02.

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Lokal antiinflammatorisk effekt

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

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

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

Exacerbation av astma

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

Ansträngningsastma

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

Andningsvägarnas reaktivitet

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

Tillväxt

Behandling med budesonid kan hämma tillväxten hos barn. Under det första behandlingsåret är tillväxthämningen cirka 1 centimeter. Detta är dock ett tillfälligt fenomen åtminstone vid användning av högst 400 mikrogram budesonid dagligen, och trots fortsatt behandling uppnår barnen sin vuxna mållängd.

Påverkan på plasmakortisolkoncentration

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

Pediatrisk population

Klinisk effekt – astma

Effekten av Pulmicort suspension för nebulisator har utvärderats i ett stort antal studier och Pulmicort suspension för nebulisator 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 Pulmicort suspension för nebulisator med placebo. Exempel på representativa studier som utvärderat användning av Pulmicort suspension för nebulisator 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 Pulmicort suspension för nebulisator förbättrar kruppsymtompöngen eller förkortar sjukhusvistelsen. En inledande dos av Pulmicort suspension för nebulisator (2 mg) eller placebo gavs följt av antingen Pulmicort suspension för nebulisator 1 mg eller placebo var 12:e timme. Pulmicort suspension för nebulisator 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 Pulmicort suspension för nebulisator 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 Pulmicort suspension för nebulisator 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 Pulmicort suspension för nebulisator och gruppen som fick placebo en likartad förbättring av kruppsymtompöngen, utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid 6 timmar var kruppsymtompöngen i gruppen som fick Pulmicort suspension för nebulisator statistiskt signifikant förbättrad jämfört med placebogruppen och denna förbättring jämfört med placebo observerades även vid 12 och 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos vuxna är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av Pulmicort 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 inhalationen 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 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

Eliminering

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

Linjäritet

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Pediatrisk population

Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos astmatiska barn i åldern 4–6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos barn är ungefär 50 % högre än hos vuxna. Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos astmatiska barn. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Hos astmatiska barn i åldern 4–6 år är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av Pulmicort suspension för nebulisator via en jetnebulisator (Pari LC Jet Plus med Pari Master kompressor) 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 ungefär jämförbar med den hos friska vuxna som får samma levererade dos via samma nebulisatorsystem.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Förändringar i levern (primära levertumörer) som observerats i den ursprungliga karcinogenicitetsstudien på hanråttor noterades också i upprepade studier både hos försöksdjur som fick budesonid och hos försöksdjur som fick glukokortikosteroider som referensmedel. Dessa förändringar beror förmodligen på receptoreffekten och är artspecifika.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.
Testade kompatibla läkemedel, se avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Dosbehållarna ska användas inom 3 månader efter öppnandet av aluminiumfoliekuvertet. Innehållet i en öppnad dosbehållare ska användas inom 12 timmar. Observera att om endast 1 ml använts är kvarvarande volym inte steril.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Dosbehållarna ska förvaras upprätt. Ljuskänsligt. Efter att ha öppnat ett aluminiumfoliekuvert ska de oanvända dosbehållarna förvaras i kuvertet. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare tillverkade av LD-polyetylen. Varje dosbehållare innehåller 2 ml suspension. Dosbehållarna är märkta med en linje som indikerar volymen 1 ml när dosbehållaren hålls upp och ner.

5 dosbehållare är förpackade i ett laminerat aluminiumfoliekuvert.

Förpackningsstorlek 20 x 2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca Oy
Kägelstranden 18
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pulmicort 0,25 mg/ml: 10184
Pulmicort 0,5 mg/ml: 10185

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.3.1990
Datum för den senaste förnyelsen: 29.5.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.09.2023