

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonide Stada 0,25 mg/ml sumutinsuspensio

Budesonide Stada 0,5 mg/ml sumutinsuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Budesonide Stada 0,25 mg/ml sumutinsuspensio

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

Budesonide Stada 0,5 mg/ml sumutinsuspensio

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinsuspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Astma

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

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

Hoidon aloitus

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

Ylläpitohoito

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

Enimmäisannos vuorokaudessa

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

Suosittelut annos on:

Taulukko 1

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

Taulukko 2 Budesonide Stada -valmisteen tilavuuden suhde annokseen

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

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

Ylläpitohoitona suun kautta annettavia glukokortikoideja saavat potilaat

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

Valekuristustauti

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

Keuhkohtaumatauti

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

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

Antotapa

Inhalaatioon

Ohjeet Budesonide Stada -valmisteen oikeaan käyttöön

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

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

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

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

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

On tärkeää kertoa potilaalle, että

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budesonidia ei ole tarkoitettu akuuttien astmakohtauksien nopeaan lievittämiseen, vaan tuolloin tarvitaan inhaloitavaa lyhytvaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkettä.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

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

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

Näköhäiriöt

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

Pediatriset potilaat

Vaikutukset kasvuun

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

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

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Lääkkeen haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen. Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Taulukko 3 Lääkkeen haittavaikutukset

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

* ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla, kasvojen ihon ärtyminen

** ks. Pediatriset potilaat alla

*** perustuu kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin esiintymistiheysiin

**** harvinainen lapsilla

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitettiin kaihia melko harvinaisena haittavaikutuksena myös lumeryhmässä.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

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

Yliannostuksen hoito

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

ATC-koodi: R03BA02.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

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

Pitkäaikaisessa käytössä ei ole havaittu keuhkoputkien limakalvon atrofiaa.

Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus

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

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

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

Vaikutuksen alkaminen

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

Hengitysteiden reaktiivisuus

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

Rasitusastma

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

Kasvu

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

Vaikutukset plasman kortisolipitoisuuteen

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

Pediatriset potilaat

Kliiniset tiedot – astma

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

Kliiniset tiedot – kuristustauti

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

Teho lievää tai keskivaikeaa kuristustautia sairastavilla lapsilla

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

Teho keskivaikeaa tai vaikeaa kuristustautia sairastavilla lapsilla

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

Aerosolin ominaisuudet

Taulukko 4 Tiedot aerosolin ominaisuuksista PARI LC PLUS -sumuttimella¹ annettulle Budesonide Stada -valmistelelle

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

¹ liitetty kompressoriin PARI Boy SX

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi laajan (noin 90 %) ensikierron metabolian maksassa ja biotransformoituu metaboliiteiksi, joiden glukokortikoidiaktiivisuus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6 β -hydroksibudesonidin ja 16 α -hydroksiprednisolonin glukokortikoidiaktiivisuus on alle 1 % budesonidin glukokortikoidiaktiivisuudesta. Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymillä välityksellä. CYP3A4 kuuluu sytokromi P₄₅₀ -entsyymiryhmään.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus

Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla budesonidin kinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen.

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

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä budesoniditutkimuksissa havaittu toksisuus johtui liiallisesta farmakologisesta aktiivisuudesta.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Sitruunahappo, vedetön
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kestoaika alumiinipussin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

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

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

4, 8 tai 12 suljettua alumiinifoliopussia toimitetaan pahvikotelossa.

Pakkauskoot:

- 20, 40 tai 60 kerta-annospakkausta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

0,25 mg/ml: 35343

0,5 mg/ml: 35344

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2018