

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pulmicort® Turbuhaler®: 100 mikrog/dose, inhalasjonspulver
Pulmicort® Turbuhaler®: 200 mikrog/dose, inhalasjonspulver
Pulmicort® Turbuhaler®: 400 mikrog/dose, inhalasjonspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Budesonid, 100 mikrog/dose, 200 mikrog/dose og 400 mikrog/dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bronkialastma, når tilstanden ikke kan holdes under kontroll med korttidsvirkende bronkolytika brukt ved behov.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen av Pulmicort Turbuhaler må tilpasses individuelt.

Terapeutisk effekt oppnås vanligvis i løpet av 10 dager. Full effekt av budesonid oppnås først etter noen uker.

Initialt, under perioder med alvorlig astma, ved dosereduksjon og eventuell seponering av peroral behandling med glukokortikosteroider anbefales følgende dosering:

Voksne: 200-1600 mikrog daglig, fordelt på 2-4 doser.

Dosering morgen og kveld er vanligvis tilstrekkelig. En dosering daglig kan vurderes hos pasienter som trenger doser på 200-400 mikrog per dag. Dosen kan gis om morgenen eller om kvelden. Hvis astmaen forverres, bør doseringshyppigheten og den daglige dosen økes.

Barn 6 år og oppover: 200-800 mikrog daglig, fordelt på 2-4 doser. Forsiktighet utvises ved doser på 800 mikrog på grunn av fare for binyrebarksuppresjon.

Vedlikeholdsdose: Etter at ønsket effekt er oppnådd, bør dosen gradvis reduseres til laveste mulige dose som holder astmasymptomene under kontroll. Dosering 2 ganger daglig, morgen og kveld, er oftest tilstrekkelig.

Astma

Hos pasienter med høy slimproduksjon i bronkiene kan en kort tilleggsbehandling (ca. 2 uker) med orale glukokortikosteroider gis initialt. Dette gjelder også ved eksacerbasjoner med økt viskositet og dannelse av slimplugg.

Pulmicort kan gjøre det mulig med erstatning eller betydelig dosereduksjon av orale glukokortikosteroider og samtidig opprettholde astmakontroll. **Når overgang fra orale steroider til Pulmicort har startet, bør**

pasienten være i en relativ stabil fase. En høy dose med Pulmicort gis så i kombinasjon med den tidligere benyttede orale steroiddose i omtrent 10 dager.

Etter dette bør den orale steroiddosen gradvis reduseres (med for eksempel 2,5 mg prednisolon eller tilsvarende hver måned) til det lavest mulige nivå. I mange tilfeller er det mulig å fullstendig erstatte orale steroider med Pulmicort. For ytterligere informasjon om seponering av kortikosteroider, se pkt 4.4.

Pasienten bør instrueres i å puste dypt og kraftig fra munnstykket.

For å minimalisere risikoen for orofaryngeal candida-infeksjon bør pasienten skylle munnen med vann etter inhalering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Budesonid er ikke beregnet for hurtig lindring av akutte astmaanfall der en inhalert hurtigvirkende bronkodilatator er nødvendig.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter som overføres fra orale steroider, på grunn av risiko for langvaring nedsatt adrenal funksjon (se pkt. 4.2). Kortikosteroidbehandling som høydose ved nødsituasjoner eller langtidsbehandling med inhalasjonpreparat i høyeste anbefalte dose kan også gi risiko for nedsatt binyrefunksjon. Disse pasientene kan vise tegn og symptomer på nedsatt binyrebarkfunksjon når de er utsatt for alvorlig stress. Ytterligere systemisk kortikosteroidbehandling bør vurderes i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Ved overgang fra oral steroidterapi til Pulmicort Turbuhaler, kan pasienten få tilbake tidligere symptomer på rhinitt, eksem og smerter i muskler og ledd, på grunn av en minsket generell steroideffekt. I slike tilfeller kan et midlertidig tillegg av det orale steroidet være nødvendig. En generell uønsket steroideffekt bør mistenkes hvis symptomer som tretthet, hodepine, kvalme og oppkast skulle oppstå. Ved akutt forverret astma, kan kort tilleggsbehandling med oralt steroid være nødvendig.

Systemiske effekter ved bruk av inhalerte kortikosteroider kan forekomme, særlig ved forskrivning av høye doser over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene oppstår ved inhalasjonsbehandling enn ved bruk av orale kortikosteroider.

Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoide symptomer, binyresuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, reduksjon av benmineraltetthet, katarakt, glaukom og sjeldnere, en rekke av psykologiske- og adferdseffekter (særlig hos barn) inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det er derfor viktig at dosen av inhalert kortikosteroid titreres til laveste dose der effektiv astmakontroll opprettholdes.

Nedsatt leverfunksjon forårsaker saktere eliminasjon og høyere systemisk eksponering av kortikosteroider, man bør derfor være oppmerksom på systemiske bivirkninger.

Samtidig bruk av ketokonazol, itraconazol, HIV-proteasehemmere eller andre potente CYP3A4-hemmere bør unngås. Dersom dette ikke er mulig bør perioden mellom behandlingene være så lang som mulig (se også pkt. 4.5).

Særlig forsiktighet er nødvendig hos pasienter med aktiv eller latent lungetuberkulose og hos pasienter med andre bronkopulmonale infeksjoner som sopp- eller virusinfeksjoner i luftveiene.

Oral candidiasis kan oppstå ved behandling med inhalerte kortikosteroider. Slik infeksjon kan kreve behandling med egnet anti-mykotika og det kan være nødvendig å avslutte behandlingen hos noen pasienter (se også pkt. 4.2).

Som for annen inhalasjonsbehandling kan paradoksal bronkospasme inntreffe med en umiddelbar økning i pipelyd etter dosering. Dersom dette inntreffer bør behandling med inhalert budesonid straks avsluttes; pasienten vurderes og det om nødvendig gis alternativ behandling.

Innvirkning på vekst

Det anbefales at høyden på barn som får langvarig behandling med inhalerte kortikosteroider regelmessig kontrolleres. Dersom veksten reduseres, bør behandlingen vurderes på nytt med en målsetting om å redusere dosen inhalert kortikosteroid. Fordelen med kortikosteroid-behandling og mulig risiko for vekstsuppresjon må nøye veies opp mot hverandre. I tillegg må det vurderes å sende pasienten til spesialist i pediatrike lungesykdommer.

Pneumoni hos kolspasienter

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen til budesonid er primært mediert av CYP3A4. Hemmere av dette enzymet, f.eks. ketokonazol og itraconazol, kan derfor øke den systemiske eksponeringen for budesonid betydelig, se pkt. 4.4. Da det ikke finnes data for å understøtte en doseanbefaling, bør kombinasjonen unngås. Dersom dette ikke er mulig bør perioden mellom behandlingene være så lang som mulig og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes.

Begrensede data indikerer en markert økning i plasmanivåer (gjennomsnittlig fire ganger) om itraconazol, 200 mg en gang daglig, blir administrert sammen med inhalert budesonid (enkeltdose 1000 mikrogram (µg)).

Økte plasmakonsentrasjoner og forsterket effekt av kortikosteroider har blitt observert ved samtidig bruk av østrogener, f.eks. som hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) etter menopausen, og antikonseptiva. Dette har ikke blitt observert ved samtidig bruk av budesonid og p-piller med 150 mikrogram desogestrel og 30 mikrogram etinylestradiol.

På grunn av at binyrefunksjonen kan bli nedsatt, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnostisering av hypofyse-insuffisiens gi uriktige resultater (lave verdier).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

De fleste resultater fra prospektive epidemiologiske studier og globale data etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for skadelige effekter på fosteret og det nyfødte barnet ved bruk av inhalert budesonid under graviditet. Det er viktig for både fosteret og mor at tilstrekkelig astmabehandling opprettholdes under graviditeten. Som for andre legemidler som brukes under graviditet må fordelene ved budesonidbehandling for moren veies opp mot risikoen for fosteret.

Amming

Budesonid utskilles i morsmelk. Ved terapeutiske doser er det imidlertid ikke forventet at barn som ammes blir påvirket. Budesonid kan brukes under amming.

Vedlikeholdsbehandling med inhalert budesonid (200 eller 400 mikrogram to ganger daglig) hos ammende kvinner med astma resulterer i ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos barn som blir ammet.

I en farmakokinetisk studie var den estimerte daglige dosen for barnet 0,3 % av den daglige dosen for moren, og den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen hos barn var estimert til å være 1/600 av de observerte plasmakonsentrasjonene hos moren, når man antar en fullstendig oral biotilgjengelighet hos barn. Budesonidkonsentrasjonene i plasma hos barn var alle under kvantifiseringsgrensen.

Basert på data fra inhalert budesonid og det faktum at budesonid viser lineære farmakokinetiske egenskaper innen de terapeutiske doseringsintervallene etter nasale, inhalerte, orale og rektale administrasjoner, er eksponering hos barn som blir ammet antatt å være lav ved terapeutiske doser av budesonid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Budesonid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De følgende definisjoner brukes for insidens av bivirkninger:

Frekvensen er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). En frekvens er definert som ikke kjent om den ikke kan anslås utifra tilgjengelige data.

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasser og frekvens		
Organklasse-system	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Orofaryngeal candidiasis Pneumoni (hos kolspasienter)
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Umiddelbare og forsinkede overfølsomhetsreaksjoner inkludert utslett, kontaktdermatitt, urtikaria, angioødem og anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Tegn og symptomer på systemisk kortikosteroide effekter, inkludert binyresuppresjon og vekstretardasjon*

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasssystem og frekvens		
Organklasse-system	Frekvens	Bivirkninger
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Katarakt** Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Glaukom
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst Depresjon
	Sjeldne	Rastløshet Nervøsitet Adferdsforandringer (hovedsakelig hos barn)
	Ikke kjent	Søvnforstyrrelser Psykomotorisk hyperaktivitet Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Tremor
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste Heshet Halsirritasjon
	Sjeldne	Bronkospasmer Dysfoni
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Blåmerker
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper

* Vekstretardasjon henviser til Pediatrisk populasjon, nedenfor.

** I placebokontrollerte studier ble katarakt også rapportert med frekvens mindre vanlige i placebogruppen.

I sjeldne tilfeller kan tegn eller symptomer på systemiske glukokortikosteroid-bivirkninger forekomme med inhalert glukokortikosteroider, mest sannsynlig avhengig av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere kortikosteroid eksponering, og individuell følsomhet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Angst, depresjon:

Kliniske studier med 13119 pasienter som fikk budesonid som inhalasjon og 7278 pasienter som fikk placebo har blitt slått sammen. Forekomst av angst var 0,52 % med inhalert budesonid og 0,63 % med placebo. Forekomst av depresjon var 0,67 % med inhalert budesonid og 1,15 % med placebo.

Pediatrisk populasjon

På grunn av risikoen for vekstretardasjon hos den pediatrike populasjonen, bør vekst bli kontrollert som beskrevet i pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med Pulmicort selv i svært høye doser, er ikke forventet å være noe klinisk problem. Budesonid brukt vedvarende i store doser kan medføre systemisk glukokortikosteroid effekt som hyperkortikisme og binyrebarksuppresjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler ved obstruktiv lungesykdom, til inhalasjon. Glukokortikoider. ATC-kode: R03B A02

Budesonid er et glukokortikosteroid med høy lokal anti-inflammatorisk effekt. Den eksakte virkningsmekanismen av glukokortikosteroider ved astmabehandling er ikke fullstendig klarlagt. Provokasjonsstudier med dyr og mennesker viser at budesonid har antiinflammatorisk virkning i form av nedsatt bronkialobstruksjon både i akuttfasen og senstadiet av den allergiske reaksjonen. Budesonid demper virkningen av histamin og metakolin i luftveiene hos hyperreaktive pasienter. Langtidsbehandling med inhalasjonsbudesonid er med godt resultat benyttet for å forebygge anstrengelsesutløst astma.

HPA funksjon og innvirkning på kortisolkonsentrasjon i plasma

Studier med Pulmicort Turbuhaler gitt til friske frivillige, har vist doserelaterte effekter på plasma- og urinkortisol. Ved anbefalte doser, gir Pulmicort Turbuhaler signifikant mindre effekt på binyre- og binyrebarkfunksjonen enn prednisolon 10 mg og prednison 10 mg, målt ved hjelp av ACTH tester.

Pediatrisk populasjon

Vekst

I starten av behandlingen med inhalert budesonid, vanligvis innen det første året, er det sett en reduksjon i vekst (ca. 1 cm), som vanligvis er forbigående. Langtidsstudier i klinisk praksis tyder på at barn og ungdom som behandles med inhalert budesonid vanligvis oppnår forventet høyde som voksne. Imidlertid viste en nyere langtids- og dobbeltblindet studie, at voksne som fikk inhalert budesonid i barndommen i gjennomsnitt er 1,2 cm kortere enn de som var randomisert til placebo. I denne studien ble budesoniddosen hos de fleste pasienter ikke titrert til den laveste effektive dosen. Se pkt. 4.4 om titrering til den laveste effektive dose og om overvåkning av veksten hos barn.

Katarakt

Undersøkelser med spaltelampe "slit lamp" ble utført hos 157 barn (5-16 år) behandlet med inhalert budesonid i en gjennomsnittlig daglig dose på 504 mikrogram i 3-6 år. Funnene ble sammenlignet med 111 astmatiske barn med tilsvarende alder. Inhalert budesonid var ikke assosiert med en økt forekomst av posterior subkapsulær katarakt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon etter inhalasjon av 800 mikrogram budesonid er ca. 4 nmol/L og nås etter ca. 30 minutter. Maksimal plasmakonsentrasjon og arealet under kurven (AUC) øker lineært med dosen, men er litt (20-30 %) høyere etter gjentatte doser (3 ukers behandling) enn etter en enkelt dose. Hos friske personer er det estimert at 34 % ± 10 % (gjennomsnitt ± SD) av dosen avsettes i lungene, 22 % er igjen i munnstykket og resten (omtrent 45 % av dosen) svelges. Systemisk tilgjengelighet av Pulmicort Turbuhaler er ca. 38 % av avgitt dose, hvorav ca. 1/6 kommer fra svelget budesonid.

Distribusjon

Budesonid har et distribusjonsvolum på omtrent 3 liter/kg. Plasmaproteinbinding er i gjennomsnitt 85 % - 90 %.

Biotransformasjon

Budesonid gjennomgår i høy grad ($\approx 90\%$) biotransformasjon ved første passasje i leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten av hovedmetabolittene, 6-beta-hydroksybudesonid og 16-alfa-hydroksy-prednisolon, er mindre enn 1 % sammenlignet med budesonid. Metabolismen til budesonid er primært mediert av CYP3A, en subfamilie av cytokrom P450.

Eliminasjon

Metabolittene utskilles uomdannet eller i konjugert form hovedsakelig via nyrene. Det er ikke funnet uomdannet budesonid i urin. Budesonid har høy systemisk clearance, ca. 1,2 liter /min hos friske voksne, den terminale halveringstid etter intravenøs dosering er i gjennomsnitt 2-3 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Kinetikken til budesonid er proporsjonal med dosen ved klinisk relevante doser.

Paediatrisk populasjon

Budesonid har en systemisk clearance på omtrent 0,5 liter/min hos 4-6 år gamle astmatiske barn. Per kg kroppsvekt har barn en clearance som er omtrent 50 % høyere enn hos voksne. Den terminale halveringstid for budesonid etter inhalering er omtrent 2,3 timer hos astmatiske barn. Dette er omtrent det samme som hos friske voksne. Hos astmatiske barn behandlet med Pulmicort Turbuhaler (800 mikrogram, enkeltdose) nådde plasmakonsentrasjonen C_{max} (4,85 nmol/l) 13,8 minutter etter inhalasjon og sank deretter raskt; AUC var 10,3 nmol·t/l. AUC-verdien er sammenlignbar med den observert hos voksne ved samme dose. C_{max} -verdien ser derimot ut til å være høyere hos barn. Deponering i lunger hos barn (31 % av den nominelle dosen) er tilsvarende til det som er målt hos friske voksne (34 % av nominell dose).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksikologiske studier er det observert klasseeffekter typiske for potente kortikosteroider.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulverinhalator, flerdosebeholder.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AS, Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mikrog: 7641

200 mikrog: 7431

400 mikrog: 7432

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

100 mikrog: 28. mai 1991

200 mikrog/400 mikrog: 10. juli 1989

Dato for siste fornyelse:

100 mikrog: 30. april 2008

200 mikrog/400 mikrog: 30. april 2008

10. OPPDATERINGSDATO

24.05.2017