

1. LEGEMIDLETS NAVN

Giona Easyhaler 100 mikrogram/dose inhalasjonspulver
Giona Easyhaler 200 mikrogram/dose inhalasjonspulver
Giona Easyhaler 400 mikrogram/dose inhalasjonspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Giona Easyhaler 100 mikrogram/dose inhalasjonspulver: En tilmålt dose inneholder budesonid 100 mikrogram.
Giona Easyhaler 200 mikrogram/dose inhalasjonspulver: En tilmålt dose inneholder budesonid 200 mikrogram.
Giona Easyhaler 400 mikrogram/dose inhalasjonspulver: En tilmålt dose inneholder budesonid 400 mikrogram.

Ved bruk av Easyhaler vil den leverte dosen inneholde samme mengde virkestoff som den tilmålte dosen.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver.

Hvitt eller nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av lett, moderat og alvorlig vedvarende astma.

(NB. Giona Easyhaler er ikke egnet til behandling av akutte astmaanfall.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Effekten inntreffer etter få dagers behandling og når maksimum etter noen ukers behandling.

Ved overføring av en pasient fra andre inhalasjonspreparater til Giona Easyhaler bør behandlingen individualiseres. Tidligere virkestoff, doseringsregime og administreringsmåte bør tas i betraktning.

Det bør foreskrives en startdose av budesonid som er tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad eller grad av kontroll. Dosen bør justeres inntil det oppnås kontroll og deretter titreres til laveste dose som vedlikeholder en effektiv astmakontroll.

Startdosen for voksne (inkl. eldre og ungdom 12-17 år) med lett astma (trinn 2) og for barn i alderen 6-11 år er 200-400 mikrogram/dag. Ved behov kan dosen økes til 800 mikrogram/dag. For voksne pasienter med moderat (trinn 3) og alvorlig (trinn 4) astma, kan startdosen være inntil 1600

mikrogram/dag. Vedlikeholdsdosen bør justeres etter pasientens behov og ta hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens kliniske respons.

Dosering to ganger daglig

Voksne med lett, moderat eller alvorlig astma (inkl. eldre og ungdom 12-17 år): Vanlig vedlikeholdsdose er 100-400 mikrogram to ganger daglig. I perioder med alvorlig astma kan den daglige dosen økes til 1600 mikrogram fordelt på to doser og deretter reduseres når astmaen er stabilisert.

Barn 6-11 år: Vanlig vedlikeholdsdose er 100-200 mikrogram 2 ganger daglig. Ved behov kan dosen økes til 800 mikrogram fordelt på to doser og deretter reduseres når astmaen er stabilisert.

Dosering én gang daglig

Voksne med lett til moderat astma (inkl. eldre og ungdom 12-17 år): For pasienter som ikke tidligere har fått inhalasjonssteroider er vanlig vedlikeholdsdose 200-400 mikrogram én gang daglig. Hos pasienter som allerede er kontrollert med inhalasjonssteroider (f.eks. budesonid eller beklometasondipropionat) administrert to ganger daglig, kan én daglig dosering på inntil 800 mikrogram budesonid benyttes.

Barn 6-11 år med lett til moderat astma: Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med steroider eller pasienter som er kontrollert med inhalasjonssteroider (f.eks. budesonid eller beklometasondipropionat) administrert to ganger daglig, er vanlig vedlikeholdsdose 200-400 mikrogram én gang daglig.

Pasienten bør overføres til én daglig dose tilsvarende den totale daglige dosen (type legemiddel og administreringsmåte tatt i betraktning). Dosen bør deretter reduseres til det minimale som er nødvendig for å opprettholde god astmakontroll. Pasienten bør instrueres i å ta den daglige dosen om kvelden. Det er viktig at dosen tas på samme måte og til samme tid hver kveld.

Det foreligger ikke tilstrekkelig med data til å kunne anbefale overføring av pasienter fra nyere inhalasjonssteroider til dosering med Giona Easyhaler én gang daglig.

Pasienter, spesielt de som behandles én gang daglig, bør rådes til å doble dosen av kortikosteroider ved å administrere 2 ganger daglig dersom astmaen forverres (f. eks. økt behov for bruk av bronkodilatator eller vedvarende respiratoriske symptomer). Videre bør de rådes til å kontakte lege så snart som mulig.

For når som helst å lette akutte astmasymptomer bør en hurtigvirkende bronkodilatator til inhalasjon være tilgjengelig.

Pasienter på vedlikeholdsbehandling med orale glukokortikosteroider

Det skal utvises spesiell forsiktighet ved overføring av pasienter fra orale kortikosteroider til inhalasjonssteroider og ved videre behandling. Pasientene bør være i en rimelig stabil fase før oppstart med høydose inhalasjonssteroider 2 ganger daglig i tillegg til deres vanlige vedlikeholdsdose av systemisk kortikosteroid. Etter ca. 10 dager kan seponering av systemisk kortikosteroid begynne ved gradvis reduksjon av daglig dose (med f.eks. 2,5 milligram prednisolon eller tilsvarende hver måned) ned til lavest mulig nivå. Det er mulig å erstatte orale kortikosteroider helt med inhalasjonssteroider.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjonsbruk. For optimalt resultat bør Giona Easyhaler inhalasjonspulver brukes regelmessig.

Bruksanvisning:

Man bør sikre seg at pasienten får instruksjoner om hvordan inhalatoren skal brukes av en lege eller på apoteket.

Easyhaler er en inspirasjonsdrevet innretning til inhalasjonsbruk. Dette betyr at når pasienten inhalerer gjennom munnstykket, vil virkestoffet følge innåndingsluften gjennom luftveiene.

Bemerk: Det er viktig å veilede pasienten til:

- grundig å lese bruksanvisningen i pakningsvedlegget som ligger sammen med hver inhalator.
- at inhalatoren bør oppbevares i beskyttelseshylsen etter at laminatposen er åpnet. Dette er for å forbedre produktets levetid ved bruk og beskytter inhalatoren mot skade.
- å riste og gjøre klar inhalatoren før hver inhalering.
- å puste kraftig og dypt inn gjennom munnstykket, i sittende eller stående stilling, for å sikre at en optimal dose deponeres i lungene.
- aldri å puste ut gjennom munnstykket fordi dette vil føre til reduksjon av tilført dose. Dersom dette skjer, må pasienten dunke munnstykket mot en bordflate eller i håndflaten slik at pulveret tømmes. Deretter gjentas doseringsprosedyren.
- aldri å aktivisere inhalatoren mer enn én gang uten å inhalere pulveret. Dersom dette skjer, må pasienten dunke munnstykket mot en bordflate eller i håndflaten slik at pulveret tømmes. Deretter gjentas doseringsprosedyren.
- alltid å sette på plass støvhetten og lukke beskyttelseshylsen etter bruk for å unngå utilsiktet aktivisering av inhalatoren (som kan føre til enten overdosering eller underdosering ved neste gangs bruk).
- å skylle munnen med vann eller pusse tennene etter inhalering av foreskrevet dose for å minimalisere risikoen for candidainfeksjon i munn og svelg og heshet.
- å rengjøre munnstykket regelmessig med en tørr klut. Vann skal aldri brukes til rengjøring fordi pulveret er følsomt for fuktighet.
- å bytte til en ny Giona Easyhaler når telleren viser null, selv om det fremdeles kan ses pulver i inhalatoren.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor budesonid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (laktose, som inneholder små mengder melkeprotein).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Giona Easyhaler er ikke indisert til behandling av akutt dyspné eller status astmatikus. Disse tilstandene krever inhalasjon med korttidsvirkende bronkodilator.

Pasienter bør være oppmerksom på at Giona Easyhaler inhalasjonspulver er profylaktisk behandling og derfor må brukes regelmessig for optimal utnyttelse, selv når de er asymptotiske, og behandlingen bør ikke avbrytes plutselig.

Pasienter som har hatt behov for akuttbehandling med høye doser kortikosteroider eller langtidsbehandling med høyeste anbefalte dose inhalasjonskortikosteroider, kan også ha risiko for nedsatt binyrefunksjon. Disse pasientene kan vise tegn og symptomer på nedsatt binyrefunksjon når de utsettes for alvorlig stress. Tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider skal vurderes i perioder med stress eller ved planlagt kirurgi.

Pasienter som tidligere har vært avhengige av orale kortikosteroider kan, som et resultat av langtidsbehandling med systemiske kortikosteroider, få symptomer som følge av nedsatt binyrefunksjon. Normalisering av binyrebarken etter seponering av systemisk kortikosteroidbehandling kan ta lang tid, og pasienter som har vært avhengige av behandling med orale steroider og som overføres til budesonid kan derfor fortsatt ha risiko for nedsatt binyrefunksjon i

lang tid. I slike tilfeller bør aktiviteten til hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA-aksen) kontrolleres regelmessig.

Ved overføring fra oral behandling til budesonid til inhalasjon kan det oppstå symptomer som tidligere har vært undertrykt som følge av systemisk behandling med glukokortikosteroider, f.eks. symptomer på allergisk rhinitt, eksem, muskel- og leddsmerter. Spesifikk behandling bør administreres samtidig ved disse tilstandene.

Noen pasienter kan føle seg generelt uvel mens seponering av systemiske steroider foregår til tross for opprettholdt eller til og med forbedret respiratorisk funksjon. Slike pasienter bør oppmuntres til å fortsette både behandlingen med budesonid til inhalasjon og nedtrapping av orale kortikosteroider hvis det ikke finnes kliniske tegn som indikerer det motsatte, f.eks. tegn som kan indikere binyresvikt.

Som for annen inhalasjonsbehandling kan paradoks bronkospasme opptre. Dette viser seg som umiddelbar forverring av hvesing og kortpustethet etter administrering. Paradoks bronkospasme responderer på hurtigvirkende bronkodilatator til inhalasjon og bør behandles umiddelbart. Budesonid bør seponeres umiddelbart, pasienten bør undersøkes og alternativ behandling bør igangsettes hvis nødvendig.

Dersom et akutt tilfelle av dyspné oppstår til tross for godt monitorert behandling, bør en hurtigvirkende bronkodilatator til inhalasjon benyttes og medisinsk revurdering bør overveies. Dersom astmasymptomene ikke er tilstrekkelig kontrollert til tross for maksimale doser av inhalasjonssteroider, kan pasienten ha behov for korttidsvirkende behandling med systemiske kortikosteroider. I slike tilfeller er det nødvendig å opprettholde behandlingen med inhalasjonssteroider samtidig med systemisk behandling.

Systemiske effekter fra inhalasjonssteroider kan forekomme, spesielt ved høye doser over lengre tid. Disse effektene opptrer sjeldnere enn med orale kortikosteroider. Bivirkningene kan variere fra pasient til pasient og mellom ulike kortikosteroider. Potensielle systemiske bivirkninger er Cushings syndrom, cushingoide symptomer, binyrebark-suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert bentetthet, katarakt, glaukom og mer sjelden, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn).

Det er derfor viktig at pasienten behandles med lavest mulig dose som gir kontroll over sykdommen.

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.

Oral candidose kan oppstå under behandling med inhalasjonskortikosteroider. For å redusere risikoen for oral candidiasis og heshet bør pasientene få beskjed om å skylle munnen grundig med vann eller pusse tennene etter hver administrering av inhalasjonssteroid. Oral candidiasis kan kreve behandling med egnet antimykotisk terapi og hos noen pasienter kan det være nødvendig å stoppe behandlingen (se pkt. 4.2).

Forverring av kliniske astmasymptomer kan være forårsaket av akutte bakterieinfeksjoner i luftveiene og det kan være behov for adekvat antibiotikabehandling. Slike pasienter kan ha behov for å øke dosen av budesonid til inhalasjon, og en kort kur med orale kortikosteroider kan være nødvendig. En hurtigvirkende bronkodilatator til inhalasjon bør brukes som nødmedisinering for å dempe akutte astmasymptomer.

Det er nødvendig å utvise ekstra forsiktighet og sikre tilfredsstillende spesifikk terapeutisk kontroll av pasienter med aktiv og latent lungetuberkulose før behandling med Giona Easyhaler starter. På samme måte krever pasienter med sopp-, virus- eller andre luftveisinfeksjoner nøye overvåking og spesiell oppmerksomhet. De bør bare bruke Giona Easyhaler hvis de også får adekvat behandling for slike infeksjoner.

Hos pasienter med forhøyet slimsekresjon i luftveiene kan det være nødvendig med kortvarig behandling med orale kortikosteroider.

Nedsatt leverfunksjon påvirker elimineringen av kortikosteroider og forårsaker lavere elimineringshastighet og høyere systemisk eksponering. Mulige systemiske effekter kan dermed oppstå, og aktiviteten til HPA-aksen bør derfor måles regelmessig hos disse pasientene.

Samtidig behandling med ketokonazol, HIV-proteasehemmere eller andre potente CYP3A-hemmere bør unngås. Dersom dette ikke er mulig bør tidsintervallet mellom administrering av de interagerende legemidlene være så lang som mulig (se pkt. 4.5).

Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, en sjelden form for hereditær laktasemangel (The Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalapsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Hjelpestoffet laktose inneholder små mengder av melkeproteiner og kan derfor forårsake allergiske reaksjoner.

Pediatrik populasjon

Det er anbefalt at høyden hos barn som behandles med inhalasjonssteroider over lengre tid blir kontrollert regelmessig. Dersom veksten avtar, bør behandlingen vurderes med sikte på å redusere dosen av inhalasjonssteroider, om mulig til den laveste dosen som opprettholder effektiv kontroll av astma. I tillegg bør det vurderes å henvise pasienten til en pediatrik lungespesialist.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av budesonid medieres primært av CYP3A4. Hemmere av dette enzymet, f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, ciklosporin, etinyløstradiol, kobicistat og troleandomycin, kan derfor øke den systemiske eksponeringen for budesonid med flere folds (se pkt. 4.4).

Dette er av liten klinisk betydning ved korttidsbehandling (1-2 uker), men skal tas i betraktning ved langtidsbehandling.

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Ettersom det ikke finnes data som støtter en doseringsanbefaling, skal kombinasjonen unngås. Dersom det ikke er mulig, skal tiden mellom hver behandling være så lang som mulig og en reduksjon av budesoniddosen kan også vurderes.

Begrensede data for denne interaksjonen med høydose inhalasjons-budesonid indikerer at en tydelig økning i plasmakonsentrasjonen (i snitt fire ganger) kan oppstå dersom itraconazol, 200 mg én gang daglig, administreres samtidig med inhalert budesonid (enkeltdose på 1000 µg). Økte plasmakonsentrasjoner og forsterket effekt av kortikosteroider har vært observert hos kvinner som

også behandles med østrogener og kontraseptive steroider. Ingen effekt har vært observert ved samtidig inntak av budesonid og lavdose kombinasjons p-piller.

Ettersom binyrefunksjonen kan være undertrykket kan en ACTH-stimulasjonstest for å diagnostisere nedsatt hypofysefunksjon vise feilaktige resultater (lave verdier).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

De fleste resultatene fra en stor prospektiv epidemiologisk studie og erfaring etter markedsføring på verdensbasis, har ikke kunnet avdekke økt risiko for bivirkninger hos foster eller nyfødte barn ved bruk av inhalert budesonid under graviditet. Som for andre legemidler som gis under graviditet bør fordelene av å gi budesonid til moren vurderes opp mot risikoen for fosteret. Laveste effektive budesoniddoser som er nødvendig for å opprettholde tilstrekkelig astmakontroll bør benyttes.

I dyrestudier er det vist at glukokortikosteroider induserer misdannelser (se pkt. 5.3). Dette er lite sannsynlig relevant for mennesker som får anbefalte doser.

Dyrestudier har også vist at for høye nivåer av glukokortikoider prenatalt har sammenheng med økt risiko for intrauterin veksthemming, kardiovaskulær sykdom i voksen alder og permanente endringer i tettheten av glukokortikoidreseptorer, "turnover" av nevrotransmittorer og adferd ved eksponering for doser under det teratogene doseområdet.

Amming

Budesonid skilles ut i morsmelk. Ved terapeutiske doser av budesonid er det imidlertid ikke forventet at barn som ammes påvirkes. Budesonid kan brukes ved amming.

Vedlikeholdsbehandling med budesonid til inhalasjon (200 eller 400 mikrogram to ganger daglig) hos ammede kvinner med astma, resulterte i ubetydelig systemisk eksponering av budesonid hos spedbarn som ammes.

I en farmakokinetisk studie var den estimerte daglige dosen for spedbarnet 0,3 % av morens daglige dose ved begge dosenivåer. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon hos spedbarn ble estimert til 1/600-del av konsentrasjonen observert i plasma hos mor, forutsatt fullstendig oral biotilgjengelighet hos spedbarnet. Alle budesonidkonsentrasjoner i plasmaprøver fra spedbarn var under grensen for kvantifisering.

Basert på data fra inhalert budesonid, og det faktum at budesonid har lineær farmakokinetikk innenfor det terapeutiske doseringsområdet etter nasal, inhalert, oral og rektal administrering, er eksponeringen for barn som ammes etter terapeutiske doser av budesonid forventet å være lav.

Administrering av budesonid til inhalasjon til kvinner som ammer bør bare vurderes dersom forventede fordeler for moren er større enn mulig risiko for barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er kjent.

4.8 Bivirkninger

Mulige bivirkninger er ordnet etter systemorganklasse og frekvens.

Svært vanlige ($>1/10$)

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 ($\leq 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Candida-infeksjon i munnhule og svelg				
Forstyrrelser i immun-systemet			Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett, kontakt-dermatitt, urtikaria, angioødem og anafylaktisk reaksjon)		
Endokrine sykdommer			Hypokortisisme, hyperkortisisme, tegn og symptomer på systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert binyresuppresjon og vekst-retardasjon**		
Psykiatriske lidelser		Angst**, depresjon**	Adferdsrelaterte endringer (hovedsakelig hos barn), rastløshet, nervøsitet		Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, aggresjon, irritabilitet, psykoser
Øyesykdommer		Katarakt***, Tåkesyn (se også avsnitt 4.4)		Glaukom	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, halsirritasjon		Heshet, dysfoni, bronkospasme (se pkt. 4.4)		
Gastro-intestinale sykdommer	Svelgeproblemer				
Hud- og underhudssykdommer		Muskelkramper	Kløe, erytem, blåmerker		
Sykdommer i muskler, bindevev og				Redusert bentetthet	

skjelett					
Nevrologiske sykdommer		Skjelving			

Behandling med budesonid til inhalasjon kan føre til candidainfeksjon i munnhule/svelg. Erfaringer har vist at candidainfeksjoner oppstår sjeldnere når inhalasjonen skjer før måltider og/eller når munnen skylles etter inhalasjon. I de fleste tilfellene responderer denne tilstanden på lokal antimykotisk behandling uten å avbryte behandlingen med budesonid til inhalasjon.

Av og til kan det oppstå tegn og symptomer på systemiske glukokortikosteroidbivirkninger av inhalerte glukokortikosteroider, som sannsynligvis er avhengige av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere kortikosteroideksponering, og individuell følsomhet. Disse kan omfatte adrenal suppressjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, minsket bentetthet, katarakt og glaukom og mottakelighet for infeksjoner. Muligheten til å tilpasse seg stress kan svekkes. Det er imidlertid mye mindre sannsynlig at de systemiske effektene opptrer med budesonid til inhalasjon enn med orale kortikosteroider.

***Pediatrisk populasjon**

På grunn av risiko for vekstretardasjon hos den pediatriske populasjonen, skal veksten monitoreres som beskrevet i pkt. 4.4.

**Kliniske studier med 13119 pasienter på inhalert budesonid og 7278 pasienter på placebo er blitt analysert sammen. Frekvensen av angst var 0,52 % med inhalert budesonid og 0,63 % av placebo, mens for depresjon var frekvensen 0,67 % for inhalert budesonid, og 1,15 % for placebo.

***I placebokontrollerte studier ble katarakt rapportert som mindre vanlig også i placebogruppen.

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

Symptomer på overdosering

Den akutte toksisiteten av budesonid er lav. Kronisk bruk av for høye doser kan resultere i systemiske glukokortikoideffekter som hyperkortisisme og binyresuppresjon. Atrofi av binyrebarken kan forekomme og evnen til tilpasning til stress kan bli redusert.

Behandling ved overdosering

Ved akutt overdose, selv ved overdrevne doser, er kliniske problemer ikke forventet. Behandlingen med budesonid til inhalasjon bør fortsette med anbefalt dose for å kontrollere astmaen. Funksjonen av HPA-aksen gjenvinnes i løpet av få dager.

I stressituasjoner kan det være nødvendig å gi kortikosteroider for sikkerhets skyld (f.eks. høye doser av hydrokortison). Pasienter med atrofi av binyrebarken betraktes som steroidavhengige og må justeres til adekvat vedlikeholdsdose av et systemisk kortikosteroid inntil tilstanden er stabilisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glukokortikoider, ATC-kode: R03B A02

Budesonid er et glukokortikoid med høy antiinflammatorisk effekt, med en lavere forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger enn det som er sett ved bruk av perorale kortikosteroider.

Lokal antiinflammatorisk effekt

Den eksakte virkningsmekanismen av kortikosteroider ved astma er ikke kjent. Antiinflammatoriske effekter, som hemming av inflammatoriske mediatorer og hemming av cytokin-mediert immunrespons, er sannsynligvis viktig.

En klinisk studie på astmatikere som sammenlignet inhalert og peroral budesonid i doser utregnet til å oppnå liknende systemisk biotilgjengelighet, viste statistisk signifikant effekt av inhalert budesonid men ikke av peroral budesonid sammenlignet med placebo. Derfor kan den terapeutiske effekten av vanlige doser med inhalert budesonid langt på vei forklares med den direkte virkningen på respirasjonssystemet.

I en provokasjonsstudie er det vist at forbehandling med budesonid i 4 uker gir nedsatt bronkialobstruksjon både i akuttfasen og senstadiet av den allergiske reaksjonen.

Effekt

Etter en enkeltdose av budesonid inhalert via pulverinhalator ble bedring av lungefunksjon vist innen noen få timer. Etter terapeutisk bruk av budesonid inhalert via pulverinhalator ble bedring av lungefunksjon vist innen 2 dager etter behandlingsstart, selv om full effekt i blant ikke oppnås før etter 4 uker.

Luftveisreaktivitet

Budesonid er også vist å dempe luftveisreaktivitet av histamin og metakolin hos hyperreaktive pasienter.

Treningsindusert astma

Behandling med inhalert budesonid har effektivt vært brukt til forebygging av treningsindusert astma.

Funksjon av HPA-aksen

En studie med Giona Easyhaler hos friske frivillige har vist doserelaterte effekter på plasma- og urinkortisol. Budesonid fører til mindre effekt på binyrebarkfunksjonen ved anbefalte doser enn 10 mg prednisolon, som vist ved ACTH-tester.

Pediatrisk populasjon

Begrensede data fra langtidsstudier viser at barn og ungdom som behandles med inhalert budesonid, til slutt oppnår forventet høyde som voksne. Imidlertid har man initialt sett en liten, men forbigående reduksjon i vekst (ca. 1 cm). Dette oppstår vanligvis i løpet av det første behandlingsåret (se pkt. 4.4).

En spaltelampeundersøkelse («slit lamp») ble utført hos 157 barn (5-16 år), behandlet med en gjennomsnittlig daglig dose på 504 mikrogram i 3-6 år. Funn ble sammenlignet med 111 barn med astma matchet på alder. Budesonid til inhalasjon var ikke forbundet med en økt forekomst av posterior subkapsulær katarakt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Effekten av Giona Easyhaler skyldes modervirkestoffet, budesonid, som er en blanding av to epimere (22R og 22S). I studier av reseptoraffinitet er 22R-formen dobbelt så aktiv som 22S-epimeren. Disse to formene av budesonid interkonverterer ikke. Den terminale halveringstiden er den samme for begge epimerene (2-3 timer). Hos astmapasienter når ca. 15-25 % av den inhalerte budesoniddosen fra

Easyhaler lungene. Den største fraksjonen av inhalert dose blir igjen i munnhule/svelg og svelges dersom munnen ikke skylles.

Absorpsjon

Etter oral administrering av budesonid nås maksimal plasmakonsentrasjon i løpet av 1-2 timer og absolutt systemisk tilgjengelighet er 6-13 %. I plasma er 85-95 % av budesonid bundet til proteiner. I motsetning til dette nås maksimal plasmakonsentrasjon ca. 30 minutter etter inhalasjon. Det meste av budesonid som administreres til lungene absorberes systemisk.

Distribusjon:

Budesonid har et distribusjonsvolum på ca. 3 l/kg. Gjennomsnittlig binding til plasmaproteiner er 85-90 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Budesonid elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Budesonid metaboliseres raskt og i stor grad i lever via cytokrom P4503A4 til to hovedmetabolitter. Glukokortikoidaktiviteten *in vitro* av disse metabolittene er mindre enn 1 % av modersubstansen. Ubetydelig metabolsk inaktivering er observert i humane lunger og serumpreparasjoner.

Budesonid skilles ut som konjugerte og ikke-konjugerte metabolitter i urin og fæces.

Linearitet

Budesonid har en doseproporsjonal kinetikk ved klinisk relevante doser.

Pediatrisk populasjon

Budesonid har en systemisk clearance på omtrent 0,5 liter/min hos barn med astma i alderen 4-6 år. Per kilo kroppsvekt har barn en clearance som er omtrent 50 % høyere enn hos voksne. Den terminale halveringstiden av budesonid etter inhalasjon er omtrent 2,3 timer hos barn med astma. Dette er omtrent det samme som hos friske voksne.

Spesielle pasientpopulasjoner

Hos pasienter med leversykdom kan eksponering for budesonid være forhøyet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet av budesonid er lav og av samme type og størrelsesorden som referanse-glukokortikosteroider studert (beklometasondipropionat, fluocinolidacetonid). Resultater fra subakutte og kroniske toksisitetsstudier viser at systemiske effekter av budesonid er mindre alvorlige eller lignende dem som er observert etter administrasjon av andre glukokortikoider, dvs. redusert vektøkning og atrofi av lymfevev og binyrebark.

Økt forekomst av hjernesvulster i hannrotter i en karsinogenitetsstudie kunne ikke verifiseres i en gjentagelsesstudie hvor forekomsten av hjernesvulster ikke avvek mellom noen av gruppene på aktiv behandling (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetonid) og kontrollgruppene. Leverforandringer (primære hepatocellulære neoplastiske lidelser) funnet i hannrottene i den originale karsinogenitetsstudien ble notert igjen i den gjentatte studien med budesonid, som med referanse-glukokortikosteroidene. Disse effektene er mest sannsynlig relatert til en reseptoreffekt og representerer således en klasseeffekt. Tilgjengelig klinisk erfaring viser ingen indikasjon på at budesonid eller andre glukokortikoider induserer hjernesvulster eller primære hepatocellulære neoplastiske lidelser i menneske.

I reproduksjonsstudier på dyr har kortikosteroider som budesonid vist å indusere misdannelser (ganespalte, skjelett-misdannelser). Disse dyreeksperimentene har imidlertid vist seg å ikke være relevante i anbefalte doser til mennesker. Dyrestudier har også identifisert økte prenatale glukokortikoidnivåer, i økt risiko for intrauterin veksthemming, voksen kardiovaskulær sykdom og

permanente endringer i glukokortikoidreseptorkonsentrasjon, nevrotransmittor omveksling og atferd ved eksponering under teratogent doseringsområde.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (som inneholder små mengder av melkeproteiner).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for legemidlet i ubrutt pakning: 3 år

Holdbarhet etter åpning av laminatposen: 6 måneder. Oppbevares ved høyst 30 °C og beskyttet mot fuktighet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ubrutte pakninger:

Oppbevares i originalpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flerdoseinhalatoren består av 7 plastdeler og en fjær av rustfritt stål. Plastmaterialet i inhalatoren er: overhylster – polyester, hylster til bulk-kammer – LDPE, bulk-kammer – polykarbonat, målesylinder og tellehjul – acetal, munnstykke – styrenbutadien, beskyttelseskappe – polypropylen.

Plastmaterialeene i beskyttelseshylsteret er polypropylen og termoplastiske elastomere. Inhalatoren er forseglet i en laminatpose (PET, Al og PE) og pakket med eller uten beskyttelseshylster i en kartong.

Pakninger:

Giona Easyhaler 100 mikrogram/dose inhalasjonspulver:

- 200 doser + beskyttelseshylster
- 200 doser
- 2 x 200 doser
- 600 doser (3 x 200 doser)

Giona Easyhaler 200 mikrogram/dose inhalasjonspulver:

- 120 doser
- 200 doser + beskyttelseshylster
- 200 doser
- 2 x 200 doser
- 600 doser (3x200 doser)

Giona Easyhaler 400 mikrogram/dose inhalasjonspulver:

- 100 doser + beskyttelseshylster
- 100 doser

- 2 x 100 doser
- 3 x 100 doser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mikrogram/dose: 03-2340
200 mikrogram/dose: 03-2341
400 mikrogram/dose: 03-2342

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.09.2004
Dato for siste fornyelse: 16.12.2007

10. OPPDATERINGSDATO

14.10.2021