

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Budesonid Teva 0,125 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon
Budesonid Teva 0,25 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon
Budesonid Teva 0,5 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Budesonid Teva 0,125 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon:
Hver ampulle med 2 ml suspensjon inneholder 0,25 mg budesonid.

Budesonid Teva 0,25 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon:
Hver ampulle med 2 ml suspensjon inneholder 0,5 mg budesonid.

Budesonid Teva 0,5 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon:
Hver ampulle med 2 ml suspensjon inneholder 1 mg budesonid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon.

En hvit til gulhvitt suspensjon i ampulle til engangsbruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Budesonid inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon, er indisert til bruk hos voksne, ungdommer, barn og spedbarn fra 6 måneder og eldre.

Astma

Budesonid inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon, er indisert til bruk hos pasienter med kronisk bronkial astma hvor bruk av inhalasjonsaerosol eller pulverformulering ikke gir tilfredsstillende effekt, eller ikke er egnet.

Falsk krupp

Svært alvorlig falsk krupp (pseudokrupp, laryngitis subglottica) når innleggelse på sykehus er nødvendig.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Eksaserbasjoner ved kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som et alternativ til systemiske kortikosteroider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Generelt

Budesonid Teva inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon inhaleres ved hjelp av en egnet nebulisator (jet-nebulisator med munnstykke og ansiktsmaske). Mengden budesonid som tilføres pasienten gjennom nebulisatoren varierer og avhenger av flere faktorer, blant annet:

- nebulisortid
- volum som brukes
- egenskapene til nebulisatoren
- forholdet mellom pasientens inspiratoriske og ekspiratoriske volum og dødromsvolum
- bruk av enten ansiktsmaske eller munnstykke

Astma

Dosen skal gis to ganger daglig. Ved mild til moderat stabil astma kan administrering én gang daglig vurderes.

Startdose

Startdosen bør tilpasses alvorlighetsgraden av sykdommen og deretter tilpasses individuelt. Følgende doser anbefales, men laveste effektive dose skal alltid tilstrebes.

Barn i alderen 6 måneder og eldre

0,25 mg – 1,0 mg daglig. Hos pasienter som får vedlikeholdsbehandling med perorale kortikosteroider, kan en høyere startdose opptil 2,0 mg daglig vurderes.

Voksne (inkludert eldre) og barn/ungdom over 12 år

0,5 mg – 2,0 mg daglig. I svært alvorlige tilfeller kan dosen økes ytterligere.

Vedlikeholdsdose

Vedlikeholdsdosen tilpasses pasientens behov med hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad og klinisk respons av behandlingen. Når ønsket klinisk effekt er oppnådd, bør vedlikeholdsdosen reduseres til den laveste dosen som kreves for kontroll av symptomene.

Barn i alderen 6 måneder og eldre

0,25 mg – 1,0 mg daglig.

Voksne (inkludert eldre) og barn/ungdom over 12 år

0,5 mg – 2,0 mg daglig. I svært alvorlige tilfeller kan dosen økes ytterligere.

Falsk krupp (pseudokrupp)

Hos spedbarn og barn med falsk krupp er den vanlige dosen 2,0 mg budesonid i nebulisator. Dette gis som én enkelt administrasjon eller som to doser med 1,0 mg med 30 minutters mellomrom. Dosering kan gjentas hver 12. time i maksimalt 36 timer, eller inntil klinisk bedring.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av budesonid inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon hos spedbarn yngre enn 6 måneder er ikke fastslått.

Forverring av kols

Pasienter bør behandles med en daglig dose på 4,0 til 8,0 mg Budesonid Teva inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon fordelt på 2 til 4 doser inntil klinisk forbedring, men ikke lenger enn i 10 påfølgende dager. Før legemiddelet skal brukes i hjemmet må det gis tilstrekkelig opplæring i bruk av forstøverapparat.

Bruk av Budesonid Teva inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon hos kolspasienter med lungebetennelse eller behov for invasiv mekanisk ventilasjon er ikke undersøkt.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

Astma

Dosering én gang daglig

Dosering én gang daglig med en vedlikeholdsdose på mellom 0,25 mg og 1,0 mg bør vurderes hos barn og voksne med mild til moderat stabil astma. Daglig enkeltdosering kan gis til pasienter som ikke blir behandlet med kortikosteroider, og til pasienter som allerede kontrollerer sin astma med steroider til inhalasjon. Dosen kan gis om morgenen eller kvelden. Dersom astmaen forverres, bør døgndosen økes og fordeles på to daglige doser.

Inntreden av effekt

Bedring av astmaen kan forventes innen 3 dager etter behandlingsstart. Maksimal effekt vil først oppnås etter 2-4 ukers behandling.

Pasienter på vedlikeholdsbehandling med perorale glukokortikoider

Budesonid inhalasjonsvæske kan gjøre det mulig å erstatte eller betydelig redusere dosene av perorale glukokortikosteroider og fortsatt beholde eller forbedre astmakontrollen. Når overføring fra perorale kortikosteroider til budesonid inhalasjonsvæske startes, bør pasienten være i en relativt stabil fase.

Innledningsvis gis en høy dose budesonid inhalasjonsvæske. Dette kan gis i kombinasjon med det perorale glukokortikosteroidet som ble brukt tidligere, i ca. 10 dager. Den perorale dosen bør deretter gradvis reduseres (med for eksempel 2,5 mg prednisolon eller tilsvarende hver måned) til det laveste mulige nivået. Hos mange pasienter er det mulig å erstatte det perorale kortikosteroidet helt med budesonid inhalasjonsvæske.

Ved nedtrapping av systemiske kortikosteroider, kan noen pasienter oppleve seponeringssymptomer, f.eks. ledd- og/eller muskelsmerter, nedsatt energi, depresjon eller til og med nedsatt lungefunksjon. Pasientene bør rådes til å fortsette behandlingen med budesonid inhalasjonsvæske, men bør også undersøkes for objektive tegn på nedsatt binyrebarkfunksjon. Ved slike symptomer bør dosen av systemisk kortikosteroid midlertidig økes, og deretter trappes ned enda langsommere. I perioder med stress eller alvorlige astmaanfall kan pasienter i overgangsfasen ha behov for systemiske kortikosteroider. For ytterligere informasjon om seponering fra kortikosteroider, se pkt. 4.4.

Doseringsskjema

Følgende skjema bør følges:

Dose i mg	Mengde budesonid inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon				
	0,25 mg/2 ml		0,5 mg/2 ml		1,0 mg/2 ml
0,25	2 ml				
0,5	4 ml	eller	2 ml		
0,75***	2 ml	pluss	2 ml		
1,0*			4 ml	eller	2 ml
1,5**			2 ml	pluss	2 ml
2,0					4 ml

- * **enten** to ampuller budesonid inhalasjonsvæske 0,5 mg/2 ml, **eller** én ampulle budesonid inhalasjonsvæske 1,0 mg/2 ml
- ** Én ampulle budesonid inhalasjonsvæske 0,5 mg/2 ml, **pluss** én ampulle budesonid inhalasjonsvæske 1,0 mg/2 ml.
- *** Én ampulle budesonid inhalasjonsvæske 0,25 mg/2 ml, **pluss** én ampulle budesonid inhalasjonsvæske 0,5 mg/2 ml.

Dosedeling og blandbarhet

Budesonid inhalasjonsvæske kan blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og med inhalasjonsvæsker som inneholder terbutalin, salbutamol, natriumkromoglikat eller ipratropium.

Nebulisator (forstøverapparat)

Budesonid inhalasjonsvæske administreres via en jet-nebulisator med munnstykke eller maske.

Nebulisatoren bør kobles til en luftkompressor med tilstrekkelig luftstrøm (6-8 l/min), og fyllingsvolumet bør være 2-4 ml.

Avgitt dose fra nebulisatorer kan variere fra apparat til apparat, selv om merkene og modellene ellers er identiske.

Merk! Ultralydforstøvere er uegnet til administrasjon av budesonid inhalasjonsvæske og anbefales derfor ikke.

Fremgangsmåte

For å redusere risikoen for candidainfeksjon i munnhule og svelg, bør pasienten skylle munnen med vann etter inhalasjonen.

- Forbered nebulisatoren i henhold til leverandørens bruksanvisning
- Åpne foliekonvolutten og ta ut en remse med ampuller. Ta av en ampulle fra remsen ved å vri og dra (figur 1)



- Rist ampullen forsiktig i ca. 10 sekunder, eller til man ikke ser noe bunnfall
- Hold ampullen rett opp og vri av den øverste delen (figur 2)



- Snu ampullen opp-ned og trykk ut innholdet i reservoaret (kammeret) til nebulisatoren (figur 3).



- Ampullen er til engangsbruk. Etter hver administrasjon skal derfor ubrukt medisin kastes og nebulisatorkammeret vaskes og tørkes. Vask nebulisatorkammeret og munnstykket eller ansiktsmasken med varmt vann eller mildt vaskemiddel. Skyll godt og tørk ved å koble nebulisatorkammeret til luftinntaket på kompressoren.
- Pasientene bør instrueres i å skylle munnen med vann etter inhalasjon av forskrevet dose for å redusere risikoen for trøske i munn og svelg.
- Pasientene bør også vaske ansiktet med vann etter å ha brukt ansiktsmaske for å forebygge hudirritasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Budesonid inhalasjonsvæske er ikke egnet for behandling av akutt dyspné eller astmatisk sjokk. Slike tilstander bør behandles med korttidsvirkende beta-2-agonister eller andre bronkodilatorer.

Pasienter som overføres fra behandling med perorale kortikosteroider til steroider til inhalasjon, krever særlig oppfølging. Når større doser med steroider til inhalasjon igangsettes i tillegg til vedlikeholdsdoser med perorale kortikosteroider, bør pasienten være i en relativt stabil fase. Etter ca. 10 dager starter nedtrappingen gradvis av peroral dose (med f. eks. 2,5 mg prednisolon eller tilsvarende hver måned) inntil laveste effektive dosenivå. Det kan være mulig å erstatte peroral behandling med kortikosteroider fullt ut med kortikosteroider til inhalasjon. Dersom binyrebarkfunksjonen er nedsatt, kan pasienten ha behov for tillegg av perorale kortikosteroider i stressperioder f. eks. ved kirurgiske inngrep, infeksjoner eller ved forverring av astmaen.

Pasienter som har hatt behov for høydose akuttbehandling med kortikosteroider eller langvarig behandling med kortikosteroider til inhalasjon ved høyeste doseanbefaling, kan også være utsatt for nedsatt binyrefunksjon. Disse pasientene kan vise tegn og symptomer på utilstrekkelig binyrefunksjon når de utsettes for store påkjenninger (som stress). Ytterligere behandling med systemiske kortikosteroider bør vurderes i perioder med stress eller ved planlagte kirurgiske inngrep.

Ved bytte fra peroral behandling til inhalasjonsbehandling kan det dukke opp symptomer som har vært maskert av systemisk behandling med kortikosteroider, som f. eks. allergisk rhinitt, eksem, muskel- og leddsmertor. Disse tilstandene bør behandles med andre samtidig administrerte legemidler.

Pasienter som tidligere har vært avhengige av perorale kortikosteroider som følge av langvarig behandling med systemiske kortikosteroider, kan oppleve nedsatt binyrefunksjon. Det kan ta betydelig tid å gjenopprette denne funksjonen. Derfor kan pasienter som overføres fra peroral behandling med kortikosteroider til budesonid til inhalasjon, ha nedsatt binyrebarkfunksjon i lengre tid. I slike tilfeller skal hypotalamus-hypofyse-binyrebark-(HPA)-aksefunksjonen overvåkes regelmessig.

Ved seponering av perorale kortikosteroider, kan noen pasienter få en uspesifikk uvelfølelse selv om respirasjonsfunksjonen er uforandret eller kanskje forbedret. Pasientene bør likevel oppfordres til å

fortsette inhalasjonsbehandlingen og seponere perorale kortikosteroider, med mindre kliniske funn tilsier noe annet (f.eks. tegn som tyder på nedsatt binyrebarkfunksjon). I disse tilfellene er en midlertidig økning i dosen av oral glukokortikosteroid noen ganger nødvendig.

Eliminasjon av kortikosteroider kan påvirkes av forstyrrelser i leverfunksjonen. Eliminasjonshastigheten er redusert, og systemisk eksponering er økt. Mulige bivirkninger må forventes. Farmakokinetikken til budesonid etter intravenøs administrering var imidlertid lik hos cirrhosepasienter og hos friske frivillige. Oral budesonidadministrasjon hadde imidlertid en effekt på farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt leverfunksjon: systemisk tilgjengelighet økte. Dette kan være klinisk relevant hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Som ved annen inhalasjonsbehandling, kan paradoksalt bronkospasme forekomme med umiddelbart økt tung pust (hvesing) etter inhalasjonen. Hvis dette forekommer, skal behandling med budesonid inhalasjonsvæske seponeres umiddelbart. Pasienten skal utredes, og alternativ behandling iverksettes om nødvendig.

I tilfelle av akutt dyspné på tross av godt kontrollert behandling, skal en hurtigvirkende bronkodilator anvendes og medisinsk revurdering foretas om nødvendig. Dersom astmasymptomene ikke kan kontrolleres tilfredsstillende på tross av maksimale doser steroider til inhalasjon, kan en kort behandlingskur med perorale kortikosteroider være nødvendig. I slike tilfeller er det viktig å fortsette inhalasjonsbehandlingen i tillegg til systemisk behandling.

Systemiske bivirkninger kan forekomme med hvilket som helst kortikosteroid til inhalasjon, særlig ved høye doser brukt over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse bivirkningene skjer ved inhalasjonsbehandling enn ved behandling med perorale kortikosteroider. Potensielle systemiske bivirkninger er Cushings syndrom, cushingoid symptomer, binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, redusert bentetthet, katarakt, glaukom og mer sjelden, ulike psykiske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Det er derfor viktig at pasienten behandles med lavest mulig dose som gir effektiv astmakontroll.

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 katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Eksaserbasjoner av kliniske astmasymptomer kan skyldes akutte bakterieinfeksjoner i luftveiene, og antibiotikabehandling kan bli nødvendig. Disse pasientene kan ha behov for større doser budesonid inhalasjonsvæske og eventuelt en kort, peroral, kortikosteriodkur. En hurtigvirkende bronkodilator bør brukes som akuttbehandling for å lette akutte astmasymptomer.

Særlig forsiktighet må utvises hos pasienter med aktiv eller latent lungetuberkulose og hos pasienter med sopp- eller virusinfeksjoner i luftveiene. Dette må tas i betraktning ved behandling av astma hos pasienter som også har luftveisinfeksjoner; både astmaen og luftveisinfeksjonen må behandles adekvat.

Pasienter med stor slimproduksjon i luftveiene kan ha behov for korte kurer med perorale kortikosteroider.

Candidainfeksjon i munnhulen kan forekomme under behandling med kortikosteroider til inhalasjon. Ved slike infeksjoner kan det være behov for behandling med egnet antimykotikum, og hos noen pasienter kan det være nødvendig å seponere behandlingen med kortikosteroidet (se også pkt. 4.2).

Det anbefales å inhalere det kortikosteroidet i nebulisator via et munnstykke i stedet for en ansiktsmaske, for å forebygge lokale hudirritasjoner i ansiktet. Hvis ansiktsmaske brukes, skal ansiktet vaskes med vann etter bruk av nebulisatoren.

Nebulisatorkammeret og munnstykket (eller ansiktsmasken) skal vaskes med varmt vann og mildt vaskemiddel etter hver administrasjon. De skal deretter skylles godt med vann og tørkes ved å koble nebulisatorkammeret til kompressoren.

Samtidig behandling med ketokonazol, hiv-proteasehemmere eller andre potente CYP3A4-hemmere bør unngås. Hvis dette ikke er mulig, bør intervallene mellom administrasjonstidspunktene være lengst mulig (se pkt. 4.5).

Nyere epidemiologiske undersøkelser viser en økt forekomst av pneumoni hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som behandles med kortikosteroider. Justert odds ratio er 1,7. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av budesonid til pasienter med luftveissykdom som kan ha innslag av kols. Tett monitorering av kols-pasienter som behandles med budesonid til nebulisator anbefales dersom behandlingen varer utover 7 dager, og der behandlingen er et alternativ til systemiske kortikosteroider ved kols-eksaserbasjoner.

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.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende mulig vekstretardasjon effekt av budesonid hos barn fra seks måneder til fire års alder.

Påvirkning på vekst

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

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, itraconazol og hiv-proteasehemmere (ritanovir og saquinavir), 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 dosen med budesonid kan også vurderes.

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

Siden binyrebarkfunksjonen kan bli nedsatt, kan en ACTH-stimuleringstest for å påvise hypofysesvikt vise feil resultater (lave verdier).

Begrensede data om denne interaksjonen ved høye doser av inhalert budesonid tyder på at det kan oppstå en markert økning i plasmanivået (gjennomsnittlig fire ganger) hvis 200 mg itrakonazol én gang daglig administreres samtidig med inhalert budesonid (1000 mikrog enkeltdose).

Andre potente CYP3A4-hemmere som erytromycin og klaritromycin vil trolig også øke plasmakonsentrasjonen av budesonid betydelig.

Økte plasmakonsentrasjoner og økt effekt av kortikosteroider er observert hos kvinner som også behandles med østrogener og hormonelle prevensjonsmidler, men ingen effekt er observert med budesonid og samtidig inntak av en lavdosekombinasjon av perorale antikonsepsjonsmidler.

Samtidig administrasjon av cimetidin kan gi en svak, men ikke klinisk signifikant, økning av plasmakonsentrasjonen av budesonid.

Den suppressive effekten på binyrebarken er additiv, hvis inhalasjonsvæsken brukes samtidig med systemiske eller intranasale kortikosteroider.

Det er ikke observert interaksjoner mellom budesonid og andre legemidler som brukes til behandling av astma.

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 nytten ved behandling med budesonid 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 for begge dosenivåer. Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen hos barn var estimert til å være 1/600 av de observerte plasmakonsentrasjonene hos moren, når man antar en fullstendig peroral biotilgjengelighet hos barn. Konsentrasjonene av budesonid i plasma i prøver fra 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, perorale 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 Teva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I sjeldne tilfeller kan tegn eller symptomer på systemiske bivirkninger med glukokortikosteroider forekomme med glukokortikosteroider til inhalasjon. Disse er mest sannsynlig avhengig av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere eksponering for kortikosteroider og individuell følsomhet.

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder for forekomsten av bivirkninger:

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 ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
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 systemiske kortikosteroideffekter, inkludert binyrebarksuppresjon og vekstretardasjon**
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst, depresjon, søvnforstyrrelser, psykomotorisk hyperaktivitet, aggresjon
	Sjeldne	Rastløshet, nervøsitet, atferdsrelaterte endringer (først og fremst hos barn)
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Tremor
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Katarakt, tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Glaukom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste, heshet, irritasjon i svelget
	Sjeldne	Bronkospasme, dysfoni
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Irritasjon i slimhinnene i munnhulen, problemer med å svelge
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Blåmerker, hudreaksjoner, pruritus, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer
	Sjeldne	Vekstretardasjon

Undersøkelser	Svært sjeldne	Redusert bentetthet
---------------	---------------	---------------------

*Se *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*: irritasjon i ansiktet, nedenfor.

** Se *Pediatrisk populasjon* nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hudirritasjon i ansiktet, et eksempel på en overfølsomhetsreaksjon, har inntruffet i noen tilfeller når det er blitt benyttet en nebulisator med ansiktsmaske. For å unngå irritasjon, bør huden i ansiktet vaskes med vann etter bruk av ansiktsmaske.

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

Data fra kliniske studier med 13 119 pasienter som fikk budesonid til inhalasjon, og 7278 pasienter som fikk placebo, er samlet inn. Hyppigheten av angst var 0,52 % for budesonid til inhalasjon og 0,63 % for placebo. Hyppigheten av depresjon var 0,67 % for budesonid og 1,15 % for placebo.

Det er økt risiko for lungebetennelse hos pasienter med nylig diagnostisert kols som starter behandling med kortikosteroider til inhalasjon. En vektet vurdering av åtte sammenstilte kliniske undersøkelser med 4643 kols-pasienter behandlet med budesonid og 3643 pasienter randomisert til behandling med ikke-inhalerte kortikosteroider, viste imidlertid ingen økt risiko for lungebetennelse. Resultatene fra de første syv av disse åtte undersøkelsene er publisert i en metaanalyse.

Behandling med budesonid inhalasjonsvæske kan forårsake candidainfeksjoner i munn og svelg. Erfaringer har vist at candidainfeksjoner forekommer sjeldnere når inhalasjonen gjøres umiddelbart før måltid og/eller at munnen skylles etter administrasjon. I de fleste tilfeller lar infeksjonene seg behandle med et lokalt virkende antimykotisk middel og uten at inhalasjonsbehandlingen stoppes.

Hoste kan vanligvis unngås ved inhalasjon av en beta-2-agonist (f.eks. terbutalin) 5-10 minutter før administrasjon av budesonid inhalasjonsvæske.

Noen ganger kan tegn og symptomer på systemiske bivirkninger med glukokortikosteroider oppstå med glukokortikosteroider til inhalasjon, særlig ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Disse kan gi seg utslag i binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, redusert bentetthet, katarakt, glaukom, og nedsatt forsvar mot infeksjoner. Evnen til å motstå stress kan bli svekket. Det er allikevel mindre sannsynlig at disse systemiske bivirkningene forekommer ved bruk av budesonid inhalasjonsvæske sammenlignet med bruk av perorale kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

På grunn av risikoen for vekstretardasjon hos den pediatriske populasjonen, bør vekst kontrolleres som beskrevet i pkt. 4.4.

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende sikkerhet og effekt for budesonid inhalasjonsvæske hos overvektige eller fete barn, men vektreduksjon er et viktig mål som må vurderes.

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 budesonid, selv i svært høye doser, er ikke forventet å være noe klinisk problem.

Symptomer

Den eneste skadelige effekten etter en stor mengde sprayer i løpet av en kort periode, er suppresjon av binyrebarkfunksjonen. Kronisk bruk av svært høye doser kan fremkalle en viss grad av atrofi av binyrebarken i tillegg til nedsatt binyrebarkfunksjon.

Behandling

Akutt overdosering: Det er ikke nødvendig med akutte tiltak. Behandlingen med budesonid fortsetter med lavest mulig vedlikeholdsdose. Den svekkede binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes automatisk i løpet av noen få dager.

Kronisk overdosering: Systemiske glukokortikosteroideffekter, som hyperkortose og binyresuppresjon, kan forekomme hos pasienter som bruker kronisk overdrevne doser av budesonid (se pkt. 4.4). Pasienter som får høyere enn godkjente doser bør overvåkes nøye, og doseringen bør gradvis reduseres. Pasienten behandles som ved steroidavhengighet og settes på passende vedlikeholdsdose med perorale glukokortikoider, f.eks. prednisolon. Når tilstanden er stabilisert, kan pasienten fortsette behandlingen med budesonid til inhalasjon i anbefalte doser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Budesonid er et halogenfritt glukokortikoid med høy lokal antiinflammatorisk effekt og få systemiske effekter. Dette skyldes at budesonid raskt inaktiveres i leveren etter absorpsjon (se også pkt. 5.2). Eksakt virkningsmekanisme i astmabehandlingen er ikke fullstendig kjent. Antiinflammatoriske effekter (inkludert T-celler, eosinofile celler og mastceller), som hemming av inflammatorisk mediatorfrisettelse og hemming av cytokinmediert immunrespons, er sannsynligvis viktig.

Etter en enkelt dose inhalert budesonid administrert via turbuhaler, kan forbedring i lungefunksjon påvises i løpet av timer. En terapeutisk effekt av inhalert budesonid maksimeres imidlertid kun etter flere uker.

Farmakodynamiske effekter

En klinisk studie hos pasienter med astma sammenlignet inhalert og peroral budesonid ved doser som var beregnet å oppnå lik systemisk biotilgjengelighet, viste statistisk signifikant effekt for inhalert budesonid, men ikke peroral budesonid sammenlignet med placebo. Den terapeutiske effekten ved konvensjonelle doser av budesonid til inhalasjon kan derfor i stor grad forklares ved en direkte effekt på respirasjonssystemet.

Budesonid har vist antianafylaktisk og antiinflammatorisk effekt i provokasjonsstudier hos forsøksdyr og hos pasienter. Denne effekten kommer til syne i form av nedsatt bronkialobstruksjon både i akuttfasen og senstadiet av den allergiske reaksjonen.

Det er også vist at budesonid demper virkningen av histamin og metakolin i luftveiene hos hyperreaktive pasienter. Behandling med budesonid til inhalasjon er med godt resultat benyttet for å forebygge anstrengelsesutløst astma.

Påvirkning på kortisolkonsentrasjon i plasma

Studier med friske frivillige med budesonid har vist en doseavhengig effekt på plasma- og urinkortisol. Ved anbefalte doser forårsaker budesonid signifikant mindre effekt på binyrefunksjon enn prednison 10 mg, målt ved hjelp av ACTH-test.

Budesonid har vist god effekt ved bronkial astma i kliniske studier og bivirkninger med vedlikeholdsbehandling er vanligvis milde.

Forverring av kols

Flere studier har vist at nebulisert budesonid, 4 til 8 mg daglig, effektivt behandler eksaserbasjoner av kols.

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie av 199 pasienter med akutte kols-eksaserbasjoner ble pasienter behandlet med nebulisert budesonid 8 mg daglig (2 mg fire ganger daglig (n=71)), med oral prednisolon 30 mg hver 12. time (n=62) eller med placebo (n=66) i 3 dager. Forbedring i FEV1 etter luftveisdilasjon sammenlignet med placebo var 0,10 l med budesonid og 0,16 l med prednisolon; forskjellen mellom de to aktive behandlingene var ikke statistisk signifikant. Andelen pasienter med en klinisk forbedring på minst 0,15 l i FEV1 etter luftveisdilasjon var større i gruppen med nebulisert budesonid (34 %) og i gruppen med prednisolon (48 %) enn i placebogruppen (18 %). Forskjellene var statistisk signifikante for begge aktive behandlinger kontra placebo ($p<0,05$), men ikke mellom aktive behandlinger.

Pediatrisk populasjon

Begrensede data fra langtidsstudier indikerer at de fleste barn og ungdommer som behandles med budesonid inhalasjonsvæske, når sin voksne antatte slutthøyde etter hvert. En liten, men forbigående vekstreduksjon (omtrent 1 cm) er riktignok observert. Dette forekommer vanligvis i løpet av det første behandlingsåret (se pkt. 4.4).

Klinisk – astma

Effekten av budesonid inhalasjonsvæske har blitt evaluert i flere studier, og det har blitt vist at budesonid er effektiv både hos voksne og barn med dosering en eller to ganger daglig for profylaktisk behandling av persistent astma.

Klinisk – krupp

En rekke studier hos barn med krupp har sammenlignet budesonid inhalasjonsvæske med placebo. Eksempler på representative studier som evaluerer bruken av budesonid inhalasjonsvæske for behandling av barn med krupp, er beskrevet nedenfor.

Effekt hos barn med mild til moderat krupp

Det ble utført en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie hos 87 barn (i alderen 7 måneder til 9 år) innlagt på sykehus med klinisk diagnose på krupp, for å se om budesonid inhalasjonsvæske bedret kruppsymptomscore eller forkortet varigheten av sykehusoppholdet. En startdose med budesonid inhalasjonsvæske (2 mg) eller placebo ble gitt etterfulgt av enten budesonid 1 mg eller placebo hver 12. time. Budesonid resulterte i statistisk signifikant forbedret kruppscore etter 12 og 24 timer, og etter 2 timer hos pasienter med en initial kruppsymptomscore over 3. Det var 33 % reduksjon i varigheten av sykehusoppholdet.

Effekt hos barn med moderat til alvorlig krupp

Det ble utført en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie som sammenlignet effekten av budesonid inhalasjonsvæske og placebo i behandlingen av krupp hos 83 spedbarn og barn (i alderen 6 måneder til 8 år) innlagt på sykehus for krupp. Pasienter fikk enten budesonid 2 mg eller placebo hver 12. time i maksimalt 36 timer eller inntil utskrivning fra sykehuset. Total kruppsymptomscore ble vurdert ved 0, 2, 6, 12, 24, 36 og 48 timer etter startdosen. Ved 2 timer viste gruppene som fikk budesonid og placebo samme bedring i kruppsymptomscore uten statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Ved 6 timer var kruppsymptomscore for gruppen som fikk budesonid statistisk signifikant forbedret sammenlignet med placebogruppen, og denne bedringen versus placebo var tilsvarende tydelig etter 12 og 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Systemisk tilgjengelig budesonid hos voksne etter administrasjon med Budesonid Teva inhalasjonsvæske via forstøver (jet-nebulisator), er omtrent 15 % av nominell dose og 40-70 % av dosen pustet inn av pasienten. Kun en mindre del av det systemisk tilgjengelige legemidlet kommer fra svelget legemiddel. Maksimal plasmakonsentrasjon er omtrent 4 nmol/l etter en enkeltdose på 2 mg dose, og oppnås omtrent 10-30 minutter etter forstøving.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Omtrent 90 % av budesonid gjennomgår biotransformasjon ved første passasje gjennom leveren via CYP3A4 til metabolitter med lav glukokortikoid-aktivitet. Den glukokortikoide effekten hos hovedmetabolittene, 6-beta-hydroksybudesonid og 16-alfa-hydroksyprednisolon, er mindre enn 1 % sammenliknet med budesonid.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Pediatrisk 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 halveringstiden for budesonid etter inhalering, er omtrent 2,3 timer hos astmatiske barn. Dette er omtrent det samme som hos friske voksne. Hos 4-6 år gamle astmatiske barn er systemisk tilgjengelighet av budesonid etter administrasjon av budesonid inhalasjonsvæske via en jet-nebulisator (Pari LC Jet Plus® med Pari Master® kompressor) omtrent 6 % av den nominelle dosen og 26 % av dosen pustet inn av pasientene. Den systemiske tilgjengelighet hos barn er omtrent halyparten av den hos friske voksne.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås omtrent 20 minutter etter start av nebulisering (forstøving) og er omtrent 2,4 nmol/liter hos 4-6 år gamle astmatiske barn etter 1 mg dose. Eksponering (C_{max} og AUC) av budesonid etter administrasjon av en enkeltdose på 1 mg ved nebulisering hos 4-6 år gamle barn er sammenlignbar med eksponering hos friske voksne som fikk samme dose av det samme nebulisatorsystem.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet av budesonid er lav og i samme størrelsesorden som for andre glukokortikoider.

Resultater fra studier på subakutt og kronisk toksisitet, samt gentoksisitet og karsinogenitet indikerte ingen spesiell risiko for mennesker når budesonid gis i terapeutiske doser.

Selv om det var økt forekomst av hjerneogliomer hos hannrotter, kunne dette ikke verifiseres i en ny studie. Tilgjengelig klinisk erfaring tilsier at det er usannsynlig at budesonid induserer hjerneogliomer eller andre primære neoplasmer hos mennesker

Glukokortikoider inkludert budesonid, har gitt teratogene effekter hos dyr bl. a. ganespalte og bendeformasjoner. Slike virkninger anses som usannsynlig hos mennesker ved bruk av anbefalte doser.

Resultater fra dyrestudier har også identifisert, ved eksponeringer under teratogent dosenivå, forhøyet nivå av prenatal glukokortikoider, økt risiko for intrauterin vekstretardasjon, kardiovaskulær sykdom hos voksne og permanente endringer i glukokortikoidreseptortetthet, samt omsetning og funksjon av nevrotransmittere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumedetat
Natriumklorid
Polysorbat 80 E433
Sitronsyremonohydrat E330
Natriumsitrat E331
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 2 år.

Etter første åpning av doseposen: 3 måneder.

Åpnet ampulle: Brukes umiddelbart. Kast eventuelt ubrukt væske.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevares stående. Oppbevar ampullen i den åpne doseposen. Den åpne doseposen skal oppbevares i ytterkartongen for å beskyttes mot lys. Holdbarhet for den åpne doseposen er angitt i pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller til engangsbruk laget av lavtetthetspolyetylen. Hver ampulle inneholder 2 ml suspensjon. Remser med fem ampuller er pakket i en dosepose, og doseposene er pakket i en eske.

Pakningsstørrelser:

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller kun til engangsbruk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Budesonid Teva inhalasjonsvæske til nebulisator, suspensjon, kan blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og med inhalasjonsvæsker av terbutalin, salbutamol, natriumkromoglikat og ipratropiumbromid. Blandingen må brukes innen 30 minutter.

Hver ampulle er kun til engangsbruk. Kast ubrukt suspensjon.

Produktet er sterilt til det er åpnet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,125 mg/ml: 18-12229
0,25 mg/ml: 18-12230
0,5 mg/ml: 18-12231

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.08.2018
Dato for siste fornyelse: 04.07.2023

10. OPPDATERINGSDATO

03.10.2022