

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PULMICORT TURBUHALER, 100 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber
PULMICORT TURBUHALER, 200 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus sisaldab 100 mikrogrammi või 200 mikrogrammi budesoniidi.
INN. *Budesonidum*.

Abiained täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhaleeritav pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma, mille korral on vajalik säilitusravi glükokortikosteroidiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bronhiaalastma

PULMICORT TURBUHALERi annustamine on individuaalne. Eelnevast astmaravist sõltuvad soovitatavad algannused ja maksimaalsed soovitatavad annused on toodud järgnevas tabelis:

	Eelnev ravi	Soovitatav algannus	Maksimaalne soovitatav annus
Täiskasvanud	Ravi mittesteroidsete preparaatidega Inhaleeritavad glükokortikosteroidid Suukaudsed glükokortikosteroidid	200 kuni 400 mcg üks kord päevas või 100 kuni 400 mcg kaks korda päevas 200 kuni 400 mcg üks kord päevas või 100 kuni 400 mcg kaks korda päevas 400 kuni 800 mcg kaks korda päevas	800 mcg kaks korda päevas 800 mcg kaks korda päevas 800 mcg kaks korda päevas
Lapsed – vanuses 6 a. ja vanemad	Ravi mittesteroidsete preparaatidega	200 kuni 400 mcg üks kord päevas või 100 kuni 200 mcg	400 mcg kaks korda päevas

	Inhaleeritavad glükokortikosteroidid	kaks korda päevas 200 kuni 400 mcg üks kord päevas või 100 kuni 200 mcg kaks korda päevas	400 mcg kaks korda päevas
	Suukaudsed glükokortikosteroidid	200 kuni 400 mcg kaks korda päevas	400 mcg kaks korda päevas

Raske astma ning ägenemise korral võivad mõned patsiendid abi saada ka päevase annuse jaotamisest 3...4 manustamiskorrale.

MÄRKUS: Kõikidel patsientidel on astma üle kontrolli saavutamise järgselt soovitatav välja tiitrida väikseim efektiivne annus.

Annustamise vahemik säilitusravis:

Täiskasvanud: 100...1600 mikrogrammi päevas.

Lapsed: 100...800 mikrogrammi päevas.

Astma korral võib PULMICORT TURBUHALERi esmane ravitoime ilmned 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist, kuigi maksimaalne toime saadakse 1...2 nädala ja isegi pikema aja järel.

Juhised TURBUHALERi õigeks kasutamiseks:

TURBUHALER töötab sissehingatava õhuvoolu toimel. See tähendab, et kui patsient hingab läbi huuliku sisse, satub toimeainete segu koos sissehingatava õhuga hingamisteedesse.

Tähelepanu! Patsiendile tuleb selgitada, et ta

- loeks enne ravimi kasutamist hoolikalt pakendi infolehel olevat kasutusjuhendit,
- hingaks läbi huuliku sisse jõuliselt ja sügavalt, tagamaks optimaalse ravimikoguse jõudmise kopsudesse,
- ei hingaks kunagi läbi huuliku välja,
- pärast kasutamist sulgeks PULMICORT TURBUHALERi huuliku kattega,
- loputaks pärast ravimi vajaliku annuse manustamist suud, vältimaks neeluärritust ning neelu ja suuõõne kandidoosi.

Kuna inhalaatorist väljuva pulbri kogus on väike, ei pruugi patsient selle maitset pärast TURBUHALERi kasutamist tunda.

Tavaliselt jaotatakse päevane annus 1...2 manustamiskorrale. Ravimi manustamist üks kord ööpäevas võib kaaluda kerge ja keskmise raskusega astma korral täiskasvanutele ning lastele, kelle ööpäevane säilitusannus on 100...400 mikrogrammi. Ravimit võib hakata manustama üks kord ööpäevas nii nendele patsientidele, kes varem ei ole glükokortikosteroidide kasutanud kui ka neile, kellel on saavutatud inhaleeritavate glükokortikoididega hea kontroll haiguse üle. Annuse võib manustada õhtul või hommikul. Kui astma ägeneb, tuleb tõsta nii manustamiskordade arvu kui ööpäevast annust.

Patsiendid, kes ei kasuta glükokortikosteroidide

Patsiendid, kes vajavad säilitusravi, võivad abi saada PULMICORT TURBUHALERi annustest, mis on toodud eelnevas tabelis. Patsientidel, kes ei reageeri ootuspäraselt algannusele, võib astma kontroll olla saavutatav suuremate annustega.

Patsiendid, kes kasutavad säilitusravis inhaleeritavaid glükokortikosteroidide

Kliinilised uuringud on näidanud, et TURBUHALERi abil manustatud budesoniidi annuse efektiivsus on suurem kui toimeaine samal annusel manustatuna aerosoolinhalaatori (pMDI) abil. Sellest lähtuvalt, võib Pulmicort aerosoolinhalaatorit kasutanud patsientidel üleviimisel PULMICORT TURBUHALERile ja haigusprotsessi üle hea kontrolli saavutamisel, osutada võimalikuks ravimi annuse langetamine isegi kuni pooleni aerosoolinhalaatori annusest. Ka nende patsientide puhul, kellel asendatakse mõni teine inhaleeritav glükokortikosteroid PULMICORT TURBUHALERiga, võib pärast esialgse preparaadi vahetuseelse annuse manustamist kaaluda ööpäevase annuse vähendamist.

Patsiendid, kes kasutavad säilitusravis suukaudseid glükokortikosteroide

PULMICORT TURBUHALERi kasutamine võib võimaldada suukaudsete glükokortikosteroidide asendamise või nende ööpäevase annuse olulise vähendamise samaaegselt säilitades või parandades kontrolli astma üle.

Esmalt tuleks PULMICORT TURBUHALERit kasutada üheaegselt suukaudse glükokortikosteroidi säilitusannusega. Pärast umbes nädalast ravi võib hakata suukaudse glükokortikosteroidi annust järkjärgult vähendama väikseima efektiivse annuseni. Tungivalt soovitatakse glükokortikosteroidi järkjärgulist vähendamist. Paljudel juhtudel on võimalik suukaudne glükokortikosteroid asendada täielikult PULMICORT TURBUHALERiga.

Glükokortikosteroidist võõrutamise ajal võivad mõned patsiendid kogeda süsteemseid glükokortikosteroidi ärajätunähte, nagu liiges- ja lihasvalud, loidus ja depressioon, kuigi kopsufunktsioon ei muutu või isegi paraneb. Selliseid haigeid tuleks julgustada PULMICORT TURBUHALERi kasutamist jätkama, jälgides, et ei tekiks objektiivseid neerupealiste koore puudulikkuse sümptome. Juhul, kui ilmnevad neerupealiste koore puudulikkuse sümptomid, tuleks süsteemse glükokortikosteroidi annust ajutiselt suurendada ning seejärel langetada nende annust veelgi aeglasemalt. Stressiperioodidel või raske astma ägenemise ajal võivad need patsiendid vajada lisaravi süsteemsete glükokortikosteroididega.

PULMICORT TURBUHALERi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud soovitatutest suuremate annusest kasutamisel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus budesoniidi suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

PULMICORT TURBUHALER ei ole näidustatud ägedate astmahoogude kiireks lahendamiseks, mil on vajalikud inhaleeritavad kiiretoimelised bronhilõõgastid. Juhul, kui ravi kiiretoimeliste bronhilõõgastitega on ebaefektiivne või kui vajalikuks osutub sagedasem annustamine kui tavapäraselt, tuleb muuta ravi. Sellises olukorras tuleb kaaluda põletikuvastase ravi intensiivistamist, näiteks suurendada inhaleeritava budesoniidi annust või läbi viia kuur suukaudse glükokortikosteroidiga.

Erilist tähelepanu vajavad patsiendid, kes viiakse üle süsteemselt hormoonravilt inhaleeritavatele glükokortikosteroididele. Pärsitud neerupealiste talitusega patsientidel võivad traumad, kirurgilised operatsioonid, infektsioonid (eeskätt gastroenteriit) või teised olulise elektrolüütide kaoga seotud seisundid esile kutsuda neerupealiste koore puudulikkuse nähte. Kuigi PULMICORT TURBUHALER võib sellel perioodil kontrollida astma sümptomeid, on soovitatavate annuste süsteemne glükokortikosteroidne toime nõrgem kui normi piires esinevatel füsioloogilistel glükokortikosteroididel ning sellistes erakorralistes situatsioonides hädavajalik mineralokortikoidne toime puudub.

Mõned patsiendid võivad glükokortikosteroidist võõrutamise faasis tunda end haiglasena, nt kogedes valusid lihastes ja liigestes. Harva, kui ilmnevad sellised nähud nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine, peaks mõtlema süsteemsele glükokortikosteroidi puudusele. Nendel juhtudel osutub vahel vajalikuks suukaudse glükokortikosteroidi annuse ajutine tõstmine.

Süsteemse steroidravi asendamine inhaleeritava ravimiga võib esile tuua varjatult esinenud ja süsteemse ravimi poolt allasurutud allergilised reaktsioonid nagu riniit, ekseem. Neid allergilisi haigusi peaks ravima sümptomaatiliselt antihistamiinikumide ja/või toopiliste preparaatidega.

Vähenenud maksatalitus võib mõjutada glükokortikosteroidide eliminatsiooni. Intravenoosselt manustatud budesoniidi farmakokineetika on maksatsirroosi põdevatel haigetel ja tervetel vabatahtlikel sarnane. Suukaudsel manustamisel oli budesoniidi farmakokineetika maksafunktsiooni häirega patsientidel muutunud, neil suurenes biosaadavus. See on PULMICORT TURBUHALERI puhul siiski ebaoluline, sest inhalatsiooni järgselt on toimeaine süsteemne biosaadavus väga väike.

In vivo uuringutes on ilmnenu, et ketokonasooli ja itrakonasooli (teadaolevad CYP3A4 aktiivsuse pärssijad maksas ja soolelimaskestas, vt lõik 4.5) suukaudne manustamine võib põhjustada budesoniidi süsteemse eksponeerituse tõusu. Lühiajalisel (1-2 nädalat) ravil ei oma see kliinilist tähtsust, kuid pikaajalisel ravil tuleb sellega arvestada.

Mistahes inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamisel võivad ilmned selle süsteemsed toimed, eriti kui ravimi suuri annuseid kasutatakse pikaajaliselt. Siiski on suukaudse manustamisega võrreldes glükokortikosteroidide inhalatsiooni teel manustamisel nimetatud kõrvaltoimete tekkeoht väiksem. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad neerupealiste talitluse pärssumine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, osteoporoos, katarakti või glaukoomi teke.

PULMICORT TURBUHALERI pikaajaline lokaalne ja süsteemne toime inimesele ei ole täielikult teada. Kui kontroll astma üle on saavutatud, tuleb leida väikseim efektiivne säilitusannus. Pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega saavatel lastel on soovitatav regulaarselt jälgida pikkuskasvu. Kui kasv on aeglustunud, tuleb raviskeem ümber hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritava glükokortikosteroidi annust. Hoolikalt tuleb kaaluda kortikosteroidravist saadava kasu ning võimaliku kasvupeetuse riski vahetkorda. Lisaks tuleb kaaluda võimalust saata patsient laste pulmonoloogile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Budesoniidil ei ole täheldatud koostoimeid ühegi astma ravis kasutatava ravimiga.

Ketokonasool suurendab suukaudselt manustatud budesoniidi plasmakontsentratsiooni, kuna inhibeerib põhilist glükokortikosteroidide metaboliseerivat ensüümi tsütokroom P4503A. Tsimetidiinil on soovitatavas annuses suukaudselt manustatud budesoniidi farmakokineetikale vähene, kuid kliiniliselt ebaoluline toime, omeprasoolil puudub see täielikult.

4.6 Rasedus ja imetamine

Umbes 2000 raseduse andmed näitavad, et inhaleeritava budesoniidi kasutamisega ei kaasne suurenenud teratogeenset riski ja kõrvaltoimeid lootel või vastsündinul. Loomkatsetes on näidatud, et glükokortikosteroidid põhjustavad vääraarenguid (vt lõik 5.3). See ei ole tõenäoliselt oluline inimeste jaoks, kes kasutavad soovitatavaid annuseid. Siiski tuleb kasutada väikseimat toimivat annust, mis on vajalik adekvaatse kontrolli säilitamiseks astma üle.

Nii nagu teiste raseduse ajal kasutatavate ravimitega, tuleb ka budesoniidi puhul kaaluda sellest tulenevat kasu emale ning võimalikku riski lootele. Eelistama peaks inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamist, kuna nende soovimatu süsteemne toime on väiksem võrreldes ekvivalentsetes annustes manustatud teiste antiastmaatiliste ravimitega.

Budesoniid eritub rinnapiima, kuid PULMICORT TURBUHALERi kasutamisel terapeutilistes annustes ei ilmne rinnatoidul oleval imikul tõenäoliselt mingeid kõrvalnähte. PULMICORT TURBUHALERit võib imetamise ajal kasutada, tagades, et kasutatakse väikseimat toimivat annust, mis on vajalik adekvaatse kontrolli säilitamiseks astma üle.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PULMICORT TURBUHALER ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kirjanduses avaldatu ja turustamisejärgse kogemuse põhjal võib oletada, et ilmnedavad võivad järgmised kõrvaltoimed:

Sage (>1/100, <1/10)	Kerged kurgu ärritusnähud, suu ja neelu kandidoos, köha, hääle kähisemine
Harv (>1/10000, <1/1000)	Närvilisus, rahutus, depressioon, käitumishäired Varased ja hilised ülitundlikkusreaktsioonid k.a. lööve, kontaktdermatiit, urtikaaria, angioödeem, bronhospasm ja anafülaktiline reaktsioon Naha sinakus

Harva võivad inhaleeritavad ravimid tekitada bronhospasmi, mille tekkemehhanism on teadmata.

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisel võivad ilmnedavad süsteemsed toimed, eriti kui pikaajaliselt kasutatakse ravimi suuri annuseid. Siiski on võrreldes nende suukaudse manustamisega glükokortikosteroidide inhalatsiooni teel manustamisel nimetatud kõrvaltoimete tekkeoht väiksem. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad neerupealiste talitluse pärssimine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, osteoporoos, katarakti või glaukoomi teke. Toime sõltub annusest, ravi kestusest, kaasnevast ja eelnevast steroidravist ja individuaalsest tundlikkusest.

4.9 Üleannustamine

Ägedaid üleannustamisnähte ei ole isegi oluliselt suuremate PULMICORT TURBUHALERi annuste manustamisel esinenud. Suurte annuste pikaajalisel manustamisel võib ilmnedavad glükokortikosteroidide süsteemne toime, sh hüperkortsism ja neerupealiste koore funktsiooni pärssimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised inhaleeritavad astmavastased ained, glükokortikosteroidid.
ATC-kood: R03BA02

Budesoniid on tugeva lokaalse põletikuvastase toimega glükokortikosteroid.

Glükokortikosteroidide täpne toimemehhanism astma ravis on seni teadmata. Tõenäoliselt mängib seejuures olulist rolli põletikuvastane toime, nagu põletikumediaatorite vabanemise ja tsütokiinide poolt vallandatud immuunvastuse pärssimine. Budesoniidi afiinsus steroidretseptoril on 15 korda suurem kui prednisoloonil.

Kliinilistes uuringutes astmahaigetel osutus inhaleeritud, mitte aga suukaudselt manustatud budesoniidi toime platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsemaks. Seega tavaannuste korral võib inhaleeritava budesoniidi terapeutilist toimet põhiliselt seletada selle otsese toimega hingamisteedes.

Provokatsiooni katsetes loomadel ja ka patsientidel ilmnes budesoniidi anti-anafülaktilise ja põletikuvastane toime, mis avaldus varaste ja hiliste allergiliste reaktsioonide käigus tekkinud bronhide obstruktsiooni vähenemises. Hüperreaktiivsete patsientidel on näidatud, et budesoniid langetab hingamisteede reaktiivsust otsese ja kaudse provokatsiooni korral. Inhaleeritav budesoniid manustatuna üks või kaks korda päevas omab toimet ka koormusastma ravis.

Nagu tõestas AKTH test, oli soovitatavates annustes PULMICORT TURBUHALERi toime neerupealiste talitlusele väiksem kui 10 mg prednisolooni manustamise järgselt. Budesoniidi manustamisel kolme kuu vältel täiskasvanutele annustes kuni 1600 mikrogrammi ööpäevas ja lastele kuni 800 mikrogrammi ööpäevas ei omanud kliiniliselt olulist toimet plasma kortisooli tasemele ja AKTH stimulatsiooni vastusele. Pikaajalise kuni 52-nädalase uuringu käigus, ei täheldatud hüpofüüsi-neerupealiste telje talitluse pärssumist. Uuringud PULMICORT TURBUHALERiga tervetel vabatahtlikel on näidanud annusest sõltuvaid muutusi plasmas ja uriinis esineva kortisooli tasemes.

Pikaajalistest uuringutest on ilmnenu, et inhaleeritava budesoniidiga ravitud lapsed ja noorukid saavutavad täiskasvanuna oma normaalse pikkuse. Siiski on täheldatud algset väikest ja mööduvat kasvupeetust (ligikaudu 1 cm). See esineb tavaliselt esimesel raviaastal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

25...35% TURBUHALERiga inhaleeritavast ravimiannusest ladestub kopsudesse, mis on ligikaudu kaks korda rohkem kui aerosoolinhalaatoreid kasutades.

30 min pärast 800 mikrogrammi budesoniidi ühekordset suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 4 nmol/l.

Budesoniidi süsteemne biosaadavus TURBUHALERi abil manustatuna on 38%, millest vaid 1/6 tuleneb allaneelatavast ravimist. Budesoniidi kineetika on annusega proportsionaalne.

Budesoniidi jaotusruumala on ligikaudu 3 l/kg. Toimeaine seondub plasmavalkudega 85...90% ulatuses.

Budesoniid läbib ulatusliku biotransformatsiooni madala glükokortikoidse aktiivsusega metaboliitideks juba esmasel maksapassaažil. Põhilised metaboliidid, 6β-hüdroksü-budesoniid ja 16α-hüdroksü-prednisoloon, omavad alla 1% budesoniidi glükokortikoidsest aktiivsusest. Budesoniidi ainevahetus toimub põhiliselt CYP3A, tsütokroom P450 alatiüübi vahendusel.

Budesoniidi metaboliidid eritatakse muutumatutena või konjugeeritult neerude kaudu. Uriinis ei ole leitud budesoniidi muutumatul kujul. Budesoniidil on kiire süsteemne kliirens (ligikaudu 1,2 l/min); plasma poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist on umbes 2...3 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tulemused ägeda, alaägeda ja kroonilise toksilisuse uuringutest on näidanud, et budesoniidi süsteemsed toimed, nagu kaaluübe langus ja lümfoidsete organite ja neerupealiste koore atroofia, on vähem väljendunud või ei erine teiste glükokortikosteroidide puhul täheldatutest.

Nagu selgus kuue erineva meetodikaga läbiviidud uuringute tulemusena, ei oma budesoniid mutageenset või klastogeenset toimet.

Isastel rottidel läbiviidud kartsinogeensuse uuringus ilmnunud aju glioomide esinemissageduse tõus ei leidnud kinnitust korduvalt läbiviidud uuringus, kus glioomide esinemissagedus ei erinenud hormoonravi saavate gruppide (budesoniid, prednisoloon, triamtsinoloonatsetoniid) ja kontrollgrupi vahel.

Isastel rottidel tehtud kartsinogeensuse uuringus ilmnunud muutusi maksas (primaarsed hepatotsellulaarsed kasvajak) täheldati ka korduval uuringul ning neid täheldati ka teiste võrdluseks kasutatud glükokortikosteroidide puhul. Nimetatud toime on ilmselt seotud toimega retseptoritel ning seega on iseloomulik tervele sellele ravimite rühmale.

Olemasolevad kliinilised uuringud ei viita sellele, et budesoniid või teised glükokortikosteroidid võiksid põhjustada glioomide või esmaste hepatotsellulaarsete kasvajatete teket inimesel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puuduvad.

6.2 Sobimatus

Ei ole täheldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenist konteiner (ümbris), millesse on asetatud inhalaator.

Inhalaator koosneb huulikust, annustamismehhanismist ja ravimi mahutist. Üks inhalaator sisaldab 100 või 200 mõõdetud annust.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Vt lõik 4.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB, Kvarnbergagatan 12, SE-151 85 Södertälje, Rootsi.

8. MÜÜGILOA NUMBRID

PULMICORT TURBUHALER, 100 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber: 076794

PULMICORT TURBUHALER, 200 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber: 076894

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

19.10.2001/15.12.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2009