

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PULMICORT pMDI, 100 mikrogrammi/annuses, annustatud inhaleeritav aerosool, suspensioon.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus sisaldab 100 mikrogrammi budesoniidi (fikseeritud annus).

INN. *Budesonidum*.

Abiained täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhaleeritav aerosool, suspensioon.

PULMICORT pMDI ei sisalda klorofluorosüsivesinikke.

PULMICORT pMDI võib manustada NebuChamber pihusti vahemahuti abil.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma raviks, mille korral on vajalik säilitusravi glükokortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimi annustamine on individuaalne. Kui glükokortikosteroidravi alustatakse astma ägenemise perioodil või patsientidel, kellel on suukaudselt manustatava glükokortikosteroidi annust vähendatud või ravi katkestatud, on annus järgmine:

Täiskasvanud: 200...1600 mikrogrammi ööpäevas 2...4 osaks jagatuna (astma keskmise vormi korral 200...800 mikrogrammi ööpäevas, raskema vormi korral 800...1600 mikrogrammi ööpäevas)

Eakad patsiendid: annus sama, mis täiskasvanutele.

Lapsed alates 7 aasta vanusest ja noorukid: 200...800 mikrogrammi ööpäevas jagatuna 2...4 osaks.

2...7-aastased lapsed: 200...400 mikrogrammi ööpäevas jagatuna 2...4 osaks.

Tavaliselt piisab ravimi manustamisest 2 korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).

Astma raske vormi korral ja haiguse ägenemise perioodil võib olla kasulik ööpäevase annuse 3...4 osaks jagamine.

Säilitusannus

Kui kontroll astma üle on saavutatud, on soovitatav ravimi annust vähendada väikseima toimiva annuseni.

Säilitusannuste vahemikud;

Täiskasvanud/eakad patsiendid: 200 – 1600 mikrogrammi ööpäevas

Lapsed alates 7 aasta vanusest ja noorukid: 200 – 800 mikrogrammi ööpäevas

2...7-aastased lapsed: 200 – 400 mikrogrammi ööpäevas

Toime saabumine

Esmane toime võib ilmneda 24 tunni jooksul pärast ravimi PULMICORT pMDI manustamist. Täielik ravitoime võib ilmneda 1-2 nädala või pikema aja jooksul alates ravimi kasutamise alustamisest.

Patsiendid, kes ei ole varem kasutanud glükokortikosteroide

Patsiendid, kes vajavad astma säilitusravi PULMICORT pMDIga, võivad kasutada ülaltoodud soovituslikke annuseid. Patsiendid, kelle vastus algannusele ei olnud piisav, võivad ravimi annust suurendada.

Patsiendid, kes kasutavad säilitusraviks inhaleeritavaid glükokortikosteroide

Patsiendid, kes on seni kasutanud teisi inhaleeritavaid glükokortikosteroide, peaksid kasutama samasuguseid annuseid, kui enne ravimi vahetust.

Patsiendid, kes kasutavad säilitusraviks suukaudselt manustatavaid glükokortikosteroide

PULMICORT pMDI kasutamine võib anda võimaluse suukaudselt manustatava glükokortikosteroidi asendamiseks või selle annuse oluliseks vähendamiseks säilitades seejuures kontrolli astma üle või seda isegi parandades.

PULMICORT pMDI manustamist alustatakse samaaegselt seni kasutatud annustes suukaudselt manustatavate glükokortikosteroididega. Umbes nädala pärast hakatakse suukaudselt manustatavat glükokortikosteroidide annust järk-järgult vähendama väikseima vajaliku annuseni. Tähtis on, et annuse vähendamine toimuks aeglaselt.

Enamasti õnnestub suukaudselt manustatavad glükokortikosteroidid täielikult asendada PULMICORT pMDIga.

Kuigi kopsufunktsioon ei muutu või isegi paraneb, võib järk-järgulisel annuse vähendamisel esineda mõnedel patsientidel süsteemsete glükokortikosteroidide ärajätunähte nagu liigese ja/või lihase valu, kurnatust ja depressiooni. Need patsiendid peaksid jätkama ravi PULMICORT pMDIga, kuid neid peaks jälgima neerupeatuste puudulikkuse nähtude tekkimise suhtes. Kui ilmneb nähte, mis viitavad neerupeatuste puudulikkusele peab süsteemsete glükokortikosteroidide annust ajutiselt suurendama ja seejärel jätkama veel aeglasemalt annuse vähendamist.

Suukaudselt inhaleeritavatele glükokortikosteroididele üleviidud patsiendid võivad stressi või tugeva astmahoo ajal vajada lisaravi süsteemsete glükokortikosteroididega.

PULMICORT pMDI kasutamisk juhend

PULMICORT pMDI manustamisel pumbatakse toimeaine suspensioon suurel kiirusel konteinerist välja.

Kui patsient hingab sisse samaaegselt ravimi väljutamisega inhalaatori huuliku kaudu, siis kandub ravim koos sissehingatava õhuga hingamisteedesse.

Patsiendile tuleb soovitada:

- lugeda hoolikalt pakendis koos inhalaatoriga leiduvat kasutamisk juhendit pakendi infolehel.
- raputada inhalaatorit hoolikalt enne kasutamist mõne sekundi vältel, et selle sisu korralikult seguneks.
- uue inhalaatori kasutuselevõtmisel ning juhul, kui inhalaatorit ei ole kasutatud enam kui seitse päeva, selle töökorda seadmiseks pihustada 2 annust ravimit õhku.
- asetada huuled ümber inhalaatori huuliku. Aeglasel ja sügaval sissehingamisel vajutada annuse vabastamiseks tugevalt inhalaatori otsikule. Jätkata sissehingamist ja hoida hinge kinni nii kaua, kui võimalik.

- pärast manustamist loputada suud veega, et vähendada tõenäosust soori tekkeks suus ja neelus.
- puhastada inhalaatori huulikut regulaarselt, vähemalt 1 kord nädalas.

Patsiendid, kes ei ole võimelised tagama sissehingamise ja ravimi väljutamise samaaegset ajastust, nagu imikud ja väikelapsed, soovitatakse kasutada PULMICORT pMDI koos NebuChamber pihusti vahemahutiga. Väikelastel tuleks kasutada näomaski.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

PULMICORT pMDI ei ole ette nähtud astmahoo kiireks leevenduseks. Astmahoo korral tuleb kasutada kiiretoimelist bronhilõõgastit.

Kui kiiretoimeline bronhilõõgasti osutub patsientidele mitteefektiivseks või vajavad nad tavalisest rohkem inhalatsioone, tuleb kaaluda ravi muutmist. Antud olukorras peaks kaaluma vajadust põletikuvastast ravi tõhustada, nt suurendades inhaleeritava budesoniidi või suukaudselt manustatavate glükokortikosteroidide annuseid.

Erilist tähelepanu vajavad patsiendid, kes viiakse üle suukaudselt manustatavatelt glükokortikosteroididelt, kuna neil võib säilida teatud ajaks oht neerupealiste talitluse häireks. Samuti võib selline oht esineda patsientidel, kes on vajanud erakorraliselt glükokortikosteroidi suurt annust või pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega suurimas soovitatud annuses. Tõsise stressi puhul võib nendel patsientidel esineda neerupealiste puudulikkuse tunnuseid ja nähte. Stressi ja plaanilise operatsiooni ajal ning järel peaks kaaluma lisaravi süsteemse glükokortikosteroidiga.

Ravimi annuse järk-järgulise vähendamise ajal esineb mõnedel patsientidest ebamääraseid kaebusi nt liiges- ja lihavalusid. Harvaesinevad nähud, nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine, võivad viidata glükokortikosteroidide vaegusele. Sellistes olukordades on vahel vajalik ajutiselt suurendada suukaudselt manustatavate glükokortikosteroidide annuseid.

Süsteemse glükokortikosteroidi asendamine inhaleeritava ravimiga toob esile muud allergilised nähud nt riniidi ja ekseemi, mis olid eelnevalt süsteemse ravi abil kontrolli all. Neid allergilisi nähte peab sümptomaatilisel ravimil antihistamiinikumidega ja/või paiksete ravimitega.

Maksatalitluse häired võivad mõjutada glükokortikosteroidide elimineerimist. Intravenoosselt manustatud budesoniidi farmakokineetilised näitajad ei erine maksatsirroosiga patsientidel ja tervetel inimestel. Suukaudsel manustamisel täheldati maksatalitluse häiretega patsientidel farmakokineetiliste omaduste muutust, mis väljendus süsteemse biosaadavuse suurenemises. PULMICORT pMDI jaoks on see vähese kliinilise tähtsusega, sest inhaleerimisel on biosaadavus seede-elundkonna vahendusel suhteliselt vähese tähtsusega.

In vivo uuringute tulemused näitasid, et suu kaudu manustatuna võivad ketokonasool ja itrakonasool (teadaolevad CYP3A4 aktiivsuse pärssijad maksas ja soolelimaskestas, vt lõik 4.5) põhjustada budesoniidi süsteemse kontsentratsiooni suurenemist. PULMICORT pMDI lühiaegsel kasutamisel (1-2 nädalat) on see vähese kliinilise tähtsusega, kuid seda tuleb arvesse võtta pikaajalise ravi korral.

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 pMDI 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 vahetada. Lisaks tuleb kaaluda võimalust saata patsient laste pulmonoloogi jälgmisele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Budesoniidil ei ole täheldatud koostoimeid teiste astma raviks kasutatavate ravimitega.

Budesoniidi metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450, CYP3A4 alatüübi vahendusel.

Selle ensüümi inhibiitorid, nt ketokonasool ja itrakonasool, võivad suurendada budesoniidi süsteemset kontsentratsiooni, vt lõik 4.4.

Tsimetidiin omab soovituslikes annustes vähest, ent kliiniliselt mitteolulist toimet suu kaudu manustatava budesoniidi farmakokineetilistele omadustele.

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 väärtuseid (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 pMDI kasutamisel terapeutilistes annustes ei ilmne rinnatoidul oleval imikul tõenäoliselt mingeid kõrvalnähte. PULMICORT pMDI võib imetamise ajal kasutada, tagades, et kasutatakse väikseimat toimivat annust, mis on vajalik adekvaatse kontrolli säilitamiseks astma üle.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim ei oma toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringu tulemuste ja avaldatud haigusjuhtumite kirjelduste ja turustamisjärgsete saadud kogemuste põhjal suukaudselt inhaleeritud budesoniidil on täheldatud järgmisi ravimi kõrvaltoimeid:

Sage (>1/100, <1/10)	<ul style="list-style-type: none">• Kerge kurgu ärritus• Suukandidoos• Häälekähedus• Köha
----------------------	--

Harv (>1/10000, <1/1000)	<ul style="list-style-type: none"> • Närvilisus, rahutus, depressioon, käitumishäired • Kiired ja hilised ülitundlikkusreaktsioonid, kaasa arvatud lööve, kontakt-dermatiit, urtikaaria, angioödeem, bronhospasm ja anafülaktiline reaktsioon • Sinakad laigud nahal
--------------------------	---

Teadmata põhjusel võivad inhaleeritavad ravimid harva põhjustada bronhospasme.

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisel võivad ilmned 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

Äge üleannustamine ülisuurte annuste kasutamisel ei tohiks põhjustada kliinilisi probleeme.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Budesoniid on tugeva paikse põletikuvastase toimega glükokortikosteroid.

Farmakoterapeutiline grupp: teised inhaleeritavad astmavastased ained, inhaleeritavad ained, glükokortikoidid, ATC-kood: R03B A02

Põletikuvastane toime

Glükokortikosteroidide täpne toimemehhanism astma ravis ei ole täielikult selge. Tõenäoliselt mängivad seejuures olulist rolli põletikumediaatorite vabanemise ja tsütokiinide vahendusel tekkiva immuunvastuse pärssimine. Budesoniidi afiinsus glükokortikosteroidretseptorite suhtes on ligikaudu 15 korda suurem kui prednisoloonil.

Astmahaigetel läbi viidud kliinistes uuringutes inhaleeritava ja suukaudselt manustatava budesoniidi võrdlemisel ilmnas, et just inhaleeritaval budesoniidil on statistiliselt oluliselt tugevam toime võrreldes platseboga. Nii võib soovitatavates annuses inhaleeritava budesoniidi toime olla põhiliselt selgitatud tema otsese toimega hingamisteedele.

Budesoniidil on provokatsioon-uuringutes täheldatud anti-anafülaktilist ja põletikuvastast toimet nii inimestel kui loomadel, mis väljendus bronhide ahenemiste vähenemises nii kiiret kui hilist tüüpi reaktsioonina.

Astma ägenemine

Inhaleeritud budesoniid, manustatuna 1 või 2 korda päevas, on olnud efektiivne astma ägenemise ennetamisel nii lastel kui täiskasvanutel.

Koormusest põhjustatud astma

Ravi inhaleeritava budesoniidiga on olnud efektiivne koormusest põhjustatud bronhide ahenemise ennetamisel.

Hingamisteede reaktiivsus

Hüperreaktiivsetel patsientidel on budesoniidi kasutamine vähendanud hingamisteede reaktiivsust pärast otsese kui kaudse ärritajaga kokkupuutumist.

Hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje talitus

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud kliiniliste uuringute tulemused näitavad, et inhaleeritava budesoniidiga (manustatuna kuiva pulbrina kasutades Turbuhaler[®]) on täheldatud annusest sõltuvat toimet plasma ja uriini kortisooli tasemele. Nagu tõestasid adenokortikotroopse hormooniga (ACTH) läbiviidud testid, avaldab PULMICORT pMDI soovituslikes annustes kasutatuna oluliselt väiksemat toimet neerupealistele kui suukaudselt manustatud prednisoloon annuses 10 mg.

Kasv

Pikaajaliste kliiniliste uuringute tulemused näitavad, et lapsed ja noorukid, keda on ravitud inhaleeritava budesoniidiga, saavutavad täiskasvanu eaks oma oodatava kasvu. Siiski on täheldatud esialgu vähest kuid mõõdukat kasvupeetust (umbes 1 cm). See avaldub tavaliselt esimesel raviaastal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast budesoniidi inhaleerimist jõuab kopsudesse umbes 10-15% fikseeritud annusest. Pärast budesoniidi ühekordset suukaudset inhaleerimist annuses 1 mg on maksimaalne kontsentratsioon plasmas umbes 2 nmol/L ja see saabub ligikaudu 10 minutiga. PULMICORT pMDI süsteemne bioaadavus on 26%, millest umbes 2/5 moodustab ravimi allaneelatud osast.

Jaotumine

Budesoniidi jaotusruumala on ligikaudu 3 L/kg. Plasmavalkudega seondub 85...90% ravimist.

Metaboliseerumine

Budesoniidi esmane maksapassaaž on ulatuslik (~90%), tekivad madala glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliidid. Peamiste metaboliitide 6-β-hüdroksübudesoniidi ja 16-α-hüdroksüprednisolooni glükokortikoidne aktiivsus on <1% budesoniidi aktiivsusest. Budesoniid metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450, CYP3A alatüübi vahendusel.

Eliminatsioon

Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga kas muutumatu või konjugeeritud vormis. Uriinist ei ole leitud muutumatu kujul budesoniidi. Budesoniidi intravenoosse manustamise järgselt on süsteemne puhastumus kõrge (ligikaudu 1,2 L/min) ja poolväärtusaeg keskmiselt 2...3 tundi.

Lineaarsus

Budesoniidi farmakokineetilised näitajad on soovitatavates ravi annustes annusest sõltuvad.

Lapsed

Lastel olid pärast suukaudset inhalatsiooni NebuChamber pihusti vahemahutit kasutades budesoniidi plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ja poolväärtusaeg (T_{1/2}) samasugused kui täiskasvanutel pärast sama annuse manustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akute, subakute ja pikaajalised toksilisuse hindamiseks läbiviidud uuringute tulemused näitavad, et budesoniidi süsteemse toime, nt kehamassi suurenemise vähenemine, lümfoidse ja neerupealise koore koe vähenemine, on väiksem või võrreldav teiste glükokortikosteroidide poolt põhjustatuga.

Budesoniidi hinnati kuues erinevas testsüsteemis ja ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet.

Võimalik peaaegu glioomide esinemissageduse suurenemine isastel rottidel ei leidnud kinnitust korratud kartsinogeensusuuringutes, kus ei täheldatud erinevusi glükokortikosteroidide (budesoniid, prednisoloon, triamtsinoloon atsetoniid) ja kontrollrühmas.

Esmastes kartsinogeensusuuringutes avastatud muutused maksas (esmise hepatotsellulaarse uudismoodustise teke) ei leidnud kordus-uuringus ei budesoniidi ega võrreldavate glükokortikosteroididega kinnitust. Tegemist on tõenäoliselt glükokortikosteroidide retseptoritega seotud ravimklassi toimega.

Olemasolev kliiniline kogemus ei viita sellele, et budesoniid või teised glükokortikosteroidid põhjustaksid inimesel aju glioomide või esmaste hepatotsellulaarsete uudikmoodustiste teket.

PULMICORT pMDI sisaldab abiainetena magneesiumstearaati ja rõhu all vedelikku (propellant) - norfluraani (HFA 134a).

Prekliinilistes uuringutes hinnati norfluraani kasutamise ohutust inhaleerimisel. Norfluraani kasutamine ravimites on heakskiidetud ja rakendust leidnud annustatud inhaleeritavates aerosoolides ning on ohutu. Magneesiumstearaati on inimestel probleemideta kasutatud aastaid, mis annab kinnitust, et tegemist on bioloogiliselt inertse ainega. Prekliinilistes uuringutes hinnati magneesiumstearaadi kasutamise ohutust inhaleerimisel. Magneesiumstearaadil ei täheldatud toksilisust uuringutes, kus ainet manustati inhaleerimise teel rottidele 26 nädala ja koertele 4 nädala jooksul. Nimetatud uuringutes kasutati annuseid, mis tagavad plasmakontsentratsiooni, mis on vastavalt 490 ja 11000 korda suurem kui igapäevase raviga soovitatav. PULMICORT pMDIga läbi viidud toksilisuse uuringute tulemused näitavad, et abiained ei põhjusta paikset ja süsteemset toksilisust ega ärritust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Norfluraan (HFA 134a)
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida inhalaatorit püstises asendis, klapiga allapoole.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rõhu all konteiner, mis koosneb alumiiniumist aerosooli kanistrist, tihendatud dosaatori klapiga, mis on sobitatud plastikust dosaatoriga. Iga inhalaator sisaldab pärast esmast töökorda seadmist 120 annust.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Vt lõik 4.2 ja pakendi infolehte. Konteinerit mitte purustada, avada ega põletada (isegi kui see on tühi). Konteiner sisaldab rõhu all vedelikku. Vältida inhalaatori isegi lühiajalist sattumist keskkonda, kus temperatuur on üle 50°C.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

527506

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

15.12.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2009