

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.**

Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.

**Järgnev informatsioon on mõeldud peamiselt meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale.**

Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pulmicort, 0,25 mg/ml nebuliseeritav suspensioon

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

1 ml nebuliseeritavat suspensiooni sisaldab 0,25 mg budesoniidi.

INN. *Budesonidum*

Abiained täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Nebuliseeritav suspensioon.

Valgest kuni kahvatuvalge värvuseni suspensioon üksikannustena plastikampullides.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

- Bronhiaalastma, mille korral on vajalik säilitusravi glükokortikosteroididega.
- Väga raske pseudokrupp (*laryngitis subglottica*), mille korral on näidustatud haiglaravi.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### **Astma**

##### *Annustamine*

Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni annustamine on individuaalne.

Ravimit manustatakse 1 (annustes 0,25...1 mg) või 2 korda (suuremad annused) ööpäevas.

##### *Algannus.*

*Üle 6 kuu vanused lapsed:* 0,25...0,5 mg ööpäevas. Süsteemsetest glükokortikosteroididest sõltuvatel patsientidel võib osutada vajalikuks annuse suurendamine kuni 1 mg ööpäevas.

*Täiskasvanud/eakad:* 1...2 mg ööpäevas.

##### *Säilitusannus.*

Säilitusannus on individuaalne. Soovitav ravitoime saavutamise järgselt vähendatakse ravimi annust järk-järgult väikseima sümptomite kontrolli tagava annuseni.

*Üle 6-kuu vanused lapsed:* 0,25...2 mg ööpäevas

*Täiskasvanud/eakad:* 0,5...4 mg ööpäevas. Väga rasketel juhtudel võib annust suurendada.

*Annustamine 1 kord ööpäevas*

Ravimit võib manustada üks kord ööpäevas nii täiskasvanutele kui ka lastele, kelle säilitusannus on 0,25...1 mg budesoniidi ööpäevas. Kord ööpäevas manustamist võib alustada nii varem kortikosteroidide mitte saanud kui ka inhaleeritavate glükokortikosteroididega adekvaatselt ravitud patsientidele. Ravimit võib manustada hommikul või õhtul. Astma ägenemise korral tuleb annust suurendada ja üle minna mitu korda ööpäevas manustamisele.

Esialgne ravitoime Pulmicort nebuliseeritava suspensiooniga ilmneb 3 päeva jooksul ravi algusest, kuid maksimaalne ravitoime saabub 2...4 nädalaga.

#### *Suukaudsetest glükokortikosteroididest sõltuvad patsiendid*

Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni kasutamine võib võimaldada suukaudsete glükokortikosteroidide asendamise või nende ööpäevase annuse olulise vähendamise samaaegselt säilitades või parandades kontrolli astma üle. **Üleminekut suukaudsetelt glükokortikosteroididelt Pulmicortile tuleb alustada, kui patsient on suhteliselt stabiilses faasis. Ligikaudu 10 päeva jooksul tuleb kasutada Pulmicorti suurt algannust kombineerituna suukaudse hormooniga senises annuses. Seejärel tuleb suukaudse glükokortikosteroidi annust järk-järgult vähendada (näiteks 2,5 mg prednisolooni või ekvivalenti/kuus) väikseima võimaliku tasemeni. Paljudel juhtudel on võimalik suukaudne glükokortikosteroid täielikult asendada Pulmicort nebuliseeritava suspensiooniga.**

Glükokortikosteroidist võõrutamise kohta vt lähemat teavet lõik 4.4. Mõnedel patsientidel võivad suukaudse steroidi annuse vähendamisel siiski tekkida steroidpuudulikkusele omased sümptomid: liiges- ja/või lihasvalu, roidumus ja depressioon, seda vaatamata säilinud või isegi paranenud kopsufunktsioonile. Sellisel juhul pole vaja ravi Pulmicort nebuliseeritava suspensiooniga katkestada, vaid patsienti tuleb uurida võimaliku adrenaalse puudulikkuse suhtes. Viimase esinedes tuleks suukaudse steroidi annust ajutiselt suurendada ja järgnev annuse vähendamine peaks toimuma aeglasemalt. Stressiperioodi või raske astmahoo korral võivad sellised patsiendid ka edaspidi vajada lisaravi süsteemsete glükokortikosteroididega.

#### **Pseudokrapp**

Väikelastel ja lastel pseudokrapi korral on soovitatavaks annuseks 2 mg nebuliseeritavat budesoniidi. Seda manustatakse ühe manustamiskorraga või kahe 1 mg annusega, mille vahel on 30 minutit. Annustamist võib korrata iga 12 tunni järel maksimaalselt 36 tundi või kuni kliinilise seisundi paranemiseni.

#### *Annuse jaotatavus ja sobivus teiste ravimitega*

Pulmicort nebuliseeritavat suspensiooni võib segada 0,9% naatriumkloriidi lahusega ja terbutaliini, salbutamooli, fenoterooli, atsetüültsüsteiini, naatriumkromoglükaadi või ipratroopiumi nebulisatsioonilahustega. Valmis lahus tuleb ära kasutada 30 minuti jooksul.

Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni plastikampull on markeeritud poolitusjoonega, mis tagab paindlikuma annustamise. Kui ampull on pööratud põhjaga üles, siis näitab joon 1 ml lahuse kogust. Kui on vajalik kasutada annusest ainult 1 ml, tuleb ampull tühjendada nii, et vedeliku piir ulatuks märkjooneni. Avatud ampulli tuleb säilitada pimedas ning seda võib kasutada 12 tunni jooksul.

Annustamise tabel:

Annus (mg)	Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni kogus		
	0,125 mg/ml	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	2 ml	1 ml *	-
0,5		2 ml	-
0,75		3 ml	-
1		-	2 ml
1,5		-	3 ml
2		-	4 ml

\* Suspensioonile tuleb lisada 0,9% naatriumkloriidilahust mahuni 2 ml.

### *Nebulisaatorid*

Pulmicort nebuliseeritavat suspensiooni inhaleeritakse kompressor-nebulisaatori abil, mis on varustatud huuliku ja sobiva näomaskiga ja mille minutimaht on 5...8 l/min. Ravimlahuse kogus peaks olema 2...4 ml.

### *Märkus*

Patsienti tuleb informeerida alljärgnevalt:

- Enne kasutamist tuleb lugeda nebulisaatori pakendis olevat kasutamishendit.
- Ultraheli-nebulisaatorid ei sobi Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni manustamiseks.
- Pulmicort nebuliseeritavat suspensiooni võib segada 0,9% naatriumkloriidi lahusega ja terbutaliini, salbutamooli, fenoterooli, atsetüültsüsteiini, naatriumkromoglükaadi või ipratroopiumi nebulisatsioonilahustega. Valmis lahus tuleb ära kasutada 30 minuti jooksul.
- Orofaringeaalse kandidoosi vältimiseks loputada iga kord pärast ravimi inhaleerimist suud.
- Näonaha ärrituse vältimiseks pesta nägu pärast näomaski kasutamist.
- Nebulisaatorit puhastada ja hoida vastavalt tootja instruksioonile.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus budesoniidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

### **4.4 Eriolused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Pulmicort nebuliseeritav suspensioon ei asenda lühitoimelisi  $\beta_2$ -agoniste ja ei sobi seetõttu ägeda astmahoo kupeerimiseks.

Juhul kui vaatamata budesoniidravile osutuvad lühitoimelised  $\beta_2$ -agonistid väheefektiivseteks või kui sümptomite kontrolliks on vajalik suurendada bronhodilataatori annust, on tegemist haiguse ägenemisega ning astma ravi vajab korrigeerimist (inhaleeritava budesoniidi suuremaid annuseid või ravikuuri suukaudse glükokortikosteroidiga).

Ettevaatlik tuleb olla üleminekul süsteemsetelt glükokortikosteroididelt inhaleeritavatele, kuna patsientidel võib neerupealise funktsioon jääda märkimisväärseks ajaks kahjustunuks. Riskigruppi kuuluvad ka patsiendid, kes vajavad esmaabiks kortikosteroidide suures annuses või inhaleeritavaid kortikosteroidide pikka aega maksimaalses annuses. Sellistel patsientidel võivad tõsise stressi tagajärjel ilmnedu adrenaalsele puudulikkusele omased sümptomid. Stressi või plaanilise operatsiooni korral tuleks kaaluda lisaks süsteemse kortikosteroidi manustamist.

Mõnedel patsientidel võib suukaudse steroidi annuse vähendamisel tekkida halb enesetunne, liiges- ja lihasvalu. Üldist glükokortikosteroidide puudulikkust esineb harva. Seda võib kahtlustada juhul kui patsiendil esineb väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine. Sellisel juhul võib osutada vajalikuks suukaudse steroidi annuse ajutine suurendamine.

**Süsteemsed toimed võivad avalduda mistahes inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel, eriti aga suures annuses ja pikaks perioodiks määratud kortikosteroidide korral. Süsteemne toime on siiski palju vähem tõenäoline inhaleeritavate kui suukaudsete kortikosteroididega. Võimalik süsteemne toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi-laadsete tunnuste, neerupealiste talitluse pärsituse, lastel ja noorukitel kasvupeetuse, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina ning harvem erinevate psühholoogiliste või käitumishäiretena, nagu psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel).**

Seetõttu on oluline väikseima efektiivse säilitusannuse leidmine, kui kontroll astma üle on saavutatud.

Kortikosteroidide eliminatsiooni võib mõjutada kahjustunud maksafunktsioon, tekitades madalamat eliminatsioonitaset ning ravimi kõrgemat sisaldust plasmas. Võivad esineda võimalikud kõrvaltoimed.

Samaaegset manustamist ketokonasooli, HIV-proteaasi nihibiitorite või teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida. Kui see ei ole võimalik, peab koostoimet omavate ravimite manustamise vaheline aeg olema nii pikk kui võimalik (vt ka lõik 4.5).

Erilise hoolega tuleb jälgida aktiivse või latentse kopsutuberkuloosi ning hingamisteede seen- või viirusinfektsiooniga patsiente.

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide ravi ajal võib tekkida suukandidoos. Tekkinud suukandidoosi on vajalik ravida sobiva seenevastase ravimiga, mõnedel juhtudel osutub vajalikuks ravi katkestamine (vt ka lõik 4.2).

Nagu teistegi inhaleeritavate ravimite korral, võib tekkida ootamatu bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise suurenemine ning õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Sel juhul tuleb ravi inhaleeritava budesoniidiga kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada ravi teiste ravimitega.

### ***Toime pikkuskasvule***

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 jälgimisele.

### ***Nägemishäired***

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Budesoniidi metabolism on otseselt seotud CYP3A4-ga. Selle ensüümi inhibiitorid (nt ketokonasool ja itrakonasool) võivad suurendada budesoniidi süsteemset toimet, lõik 4.4. Kuna täpse annustamise määramiseks puuduvad piisavad andmed, tuleb seda kombinatsiooni vältida. Kui see ei ole võimalik, peab koostoimet omavate ravimite manustamise vaheline aeg olema nii pikk kui võimalik ning kaaluda võib ka budesoniidi annuse vähendamist.

Piiratud andmed suures annuses inhaleeritava budesoniidi koostoime kohta näitavad, et plasmatase võib tõusta oluliselt (keskmiselt neljakordselt), kui itrakonasooli annuses 200 mg üks kord ööpäevas manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi üksikannuses).

Östrogeene ning hormonaalseid kontratseptiive kasutavatel naistel on täheldatud glükokortikosteroidide plasmakontsentratsiooni tõusu ning toime tugevnemist, kuid vastav toime puudub budesoniidi ja väikses annuses kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide samaaegsel kasutamisel.

Kuna neerupeatsete funktsioon võib olla pärssitud, võib AKTH stimulatsioonitest hüpopüüsi puudulikkuse diagnoosimiseks anda vale tulemuse (madalad väärtused).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Ulatusliku prospektiivse epidemioloogilise uuringu ning turuletulekujärgsetest andmetest saadud kogemused näitavad, et inhaleeritava budesoniidi kasutamise ajal ei kaasne kõrvaltoimeid lootel või vastündinul.

Sarnaselt teistele ravimitele tuleb budesoniidi kasutamisel raseduse ajal kaaluda ravi eeldatavat kasu emale ning võimalikke riske lootele.

Budesoniid eritub rinnapiima, kuid selle kasutamisel terapeutilistes annustes ei ilmne rinnatoidul oleval imikul tõenäoliselt mingeid kõrvalnähte. Budesoniidi võib kasutada imetamise ajal. Inhaleeritava budesoniidi manustamisel säilitusannustes (200 kuni 400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) imetavatele astmaatilistele naistele leiti imikutel budesoniidi plasmas tühises koguses.

Farmakokineetilises uuringus leiti, et imiku annuseks oli 0,3% ööpäevasest ema annusest mõlema annuse korral ning imikute keskmine plasmakontsentratsioon moodustas 1/600 ema plasmakontsentratsioonist, arvestades imiku täielikku suukaudset biosaadavust. Kõikides imikute plasmaanalüüsidest oli budesoniidi plasmakontsentratsioon allpool kvantitatiivset määratavust.

Arvestades andmeid inhaleeritava budesoniidi kohta ning seda, et budesoniidi farmakokineetilised omadused püsivad lineaarsed pärast nasaalset, inhaleeritud, suukaudset ja rektaalset manustamist terapeutiliste annustes, saab eeldada, et budesoniidi plasmakontsentratsioonid imikul püsivad madalad.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pulmicort nebuliseeritav suspensioon ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### *Kõrvaltoimete tabel*

Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 1 Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	Orofarüngeaalne kandidoos
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Harv	Varased ja hilised ülitundlikkusreaktsioonid* nagu nahalööve, kontaktdermatiit, urtikaaria, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	Harv	Süsteemse glükokortikosteroidide toime tunnused ja nähud, sealhulgas neerupealiste talitluse pärssimine ja kasvupeetus**
<b>Silma kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Nägemise ähmastumine (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Glaukoom Kae
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Harv	Rahutus Närvilisus Depressioon Muutused käitumises (peamiselt lastel)
	Teadmata	Unehäired Ärevus

		Psühhomotoorne hüperaktiivsus Agressiivsus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	Köha Hääle kähisemine Kurgu ärritus
	Harv	Bronhospasm
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Harv	Verevalumid

\*vt allpool valitud kõrvaltoimete kirjeldus; näonaha ärritus.

\*\*vt allpool lõik Lapsed

Mõnedel juhtudel on esinenud näonaha ärritust nebulisaatori näomaski kasutamisel, mille vältimiseks tuleb peale maski kasutamist pesta nägu.

Äsjadiagnoositud KOK-i patsientidel, kes alustavad ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega, esineb kopsupõletiku riski tõus. Siiski ei leitud kopsupõletiku riski tõusu kaheksa kliinilise uuringu tulemuste (kokku 4643 budesoniidi saavat KOK-i patsienti ja 3643 patsienti kontrollrühmas) kaalutud analüüsis. Nendest kaheksast uuringust seitsme tulemused on avaldatud metaanalüüsina.

### ***Lapsed***

Kuna lastel esineb risk kasvupeetusele, tuleb pikkuskasvu jälgida, nagu seda on kirjeldatud lõigus 4.4.

### ***Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine***

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni üledoseerimine isegi väga suurtes annustes ei ole oluliseks kliiniliseks probleemiks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Budesoniid on tugeva lokaalse põletikuvastase toimega glükokortikosteroid.

#### *Lokaalne põletikuvastane toime*

Täpne glükokortikosteroidide toimemehanism astma korral pole täielikult teada. Tõenäoliselt on põletikuvastane toime seotud T-lümfotsüütidest nuumrakkudest ja eosinofiilidest vabanevate põletiku mediaatorite ja tsütokiinide poolt vahendatud immuunvastuse inhibeerimisega. Budesoniidi afiinsus glükokortikoid-retseptorite suhtes on 15 korda kõrgem kui prednisoloonil.

#### *Toime kortisooli tasemele plasmas*

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes Pulmicort Turbuhaleriga leiti annusest sõltuvat toimet kortisooli tasemele plasmas ning uriinis. Soovitatud annuste juures avaldab Pulmicort Turbuhaler oluliselt vähem toimet neerupealistele kui 10 mg prednisolooni; tulemust kinnitab AKTH test.

### *Lapsed*

#### ***Kliiniline – astma***

Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni efektiivsust on hinnatud paljudes uuringutes ning on leitud, et Pulmicort nebuliseeritav suspensioon on efektiivne nii täiskasvanutel kui lastel püsiva astma profülaktilise ravina üks või kaks korda ööpäevas. Allpool on toodud teavet mõnede uuringute kohta.

### ***Kliiniline – krupp***

Krupi diagnoosiga lastel on läbi viidud mitmeid uuringuid, milles on Pulmicort nebuliseeritavat lahust võrreldud platseeboga. Allpool on toodud teavet mõnede uuringute kohta Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni kasutamisest krupi diagnoosiga lastel.

#### *Efektiivsus kerge või keskmise raskusega krupi diagnoosiga lastel*

Randomiseeritud topeltpime kontrolliga uuringus, mis hõlmas 87 last (vanuses 7 kuud kuni 9 aastat), kes olid hospitaliseeritud krupi diagnoosiga, uuriti, kas Pulmicort nebuliseeritav suspensioon vähendab krupi sümptomeid või lühendab haiglas viibimise aega. Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni algannuse (2 mg) või platseebo järgselt manustati Pulmicort nebuliseeritavat suspensiooni 1 mg või platseebot iga 12 tunni järel. Pulmicort nebuliseeritav suspensioon vähendas oluliselt krupi sümptomeid 12 ja 24 tunni järel ning 2 tunni järel nendel patsientidel, kelle algne krupi sümptomskoor oli >3. Hospitaliseerimise pikkus vähenes 33%.

#### *Efektiivsus keskmise raskusega või raske krupi diagnoosiga lastel*

Randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus, mis hõlmas 83 väikelast ja last (vanuses 6 kuud kuni 8 aastat), kes olid hospitaliseeritud krupi diagnoosiga, võrreldi Pulmicort nebuliseeritavat suspensiooni ja platseebot. Patsientidele manustati Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni 2 mg või platseebot iga 12 tunni järel maksimaalselt 36 tundi või kuni haiglast lahkumiseni. Krupi sümptomskoori hinnati 0, 2, 6, 12, 24, 36 ja 48 tundi pärast algannust. 2 tunni järel leiti krupi sümptomskoori vähenemine sarnaselt mõlemas uuringurühmas ning statistiliselt olulist erinevust ei olnud. 6 tunni järel oli Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni rühmas krupi sümptomskoor statistiliselt oluliselt vähenenud võrreldes kontrollrühmaga ning see püsis sarnaselt 12 ja 24 tunni järel.

Astmahaigetel läbiviidud kliiniline uuring, mis võrdles inhaleeritava ja suukaudse budesoniidi efektiivsust sama plasmakontsentratsiooni korral, näitas inhaleeritava (kuid mitte suukaudse) ravimvormi olulist paremust võrreldes platseeboga. Inhaleeritava budesoniidi ravitoime võib suuresti olla seletatav tema otsese toimega hingamisteedesse.

Budesoniidil on täheldatud anti-anafülaktilist ja põletikuvastast toimet loomadel ja inimestel läbiviidud provokatsioonkatsetes, mis avaldub bronhide obstruktsiooni vähenemises nii varase kui ka hilise allergilise reaktsiooni korral.

#### *Astma ägenemised*

Inhaleeritav budesoniid, manustatuna 1 või 2 korda ööpäevas, on efektiivne astma ägenemiste vältimisel nii täiskasvanutel kui ka lastel.

#### *Koormusest indutseeritud astma*

Ravi inhaleeritava budesoniidiga, manustatuna 1 või 2 korda ööpäevas, on efektiivne füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni ennetamisel.

#### *Hingamisteede reaktiivsus*

Budesoniid vähendab hingamisteede reaktiivsust histamiinile ja metakoliinile hüperreaktiivsetel patsientidel.

#### *Pikkuskasv*

Nii astma kui ka ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega võivad mõjutada laste pikkuskasvu. Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni toimet pikkuskasvule uuriti 519 lapsel vanuses 8 kuud kuni 9 aastat kolmes randomiseeritud avatud kliinilises uuringus. Erinevused pikkuskasvus Pulmicort nebuliseeritava suspensiooniga ravitud patsientide grupi ja muud astmaravi saanud patsientide grupi vahel puudusid. Kaks kliinilist uuringut (N= 239 ja 72 patsienti) näitasid vastavalt keskmiselt 7 mm ja

8 mm pikemat kasvu pärast üheaastast ravi Pulmicort nebuliseeritava suspensiooniga võrrelduna muud ravi (ka inhaleeritavat steroidi) saanud kontrollgrupiga (statistiliselt mitteoluline erinevus). Samas ühes uuringus (n=208) ühe aasta jooksul Pulmicort nebuliseeritava suspensiooniga ravitud patsientide pikkuskasv oli 8 mm väiksem kui ilma inhaleeritavate glükokortikosteroidideta ravitud kontrollgrupil (statistiliselt oluline erinevus).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Juga-nebulisaatori abil manustatud Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni süsteemne biosaadavus on ligikaudu 15% nominaaldoosist ja 40...70% väljutusdoosist. Väikese osa süsteemsest biosaadavusest moodustab ravimi allaneelatud osa. 2 mg budesoniidi inhaleerimisel saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (4 nmol/l) 10...30 minutiga.

### *Jaotumine*

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

### *Biotransformatsioon*

Budesoniid läbib ulatusliku biotransformatsiooni (~90%) 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 alatüübi vahendusel.

### *Eritumine*

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

### *Lineaarsus*

Budesoniidi kineetika on kliiniliselt oluliste annuste juures võrdeline annusega.

### *Lapsed*

4-6-aastastel astmaatilistel lastel on budesoniidi süsteemne kliirens ligikaudu 0,5 l/min. Lastel on ligikaudu 50% suurem kliirens 1 kg kehakaalu kohta kui täiskasvanutel. Budesoniidi inhaleerimisjärgne poolväärtusaeg on astmaatilistel lastel ligikaudu 2,3 tundi. See on ligikaudu võrdne sama näitajaga täiskasvanutel. Juga-nebulisaatori (*Pari LC Jet Plus* koos *Pari Master* kompressoriga) abil manustatud Pulmicort nebuliseeritava suspensiooni süsteemne biosaadavus 4...6 aastastel lastel on ligikaudu 6% nominaaldoosist ja 26% väljutusdoosist. Süsteemne biosaadavus lastel on ligikaudu poole väiksem kui tervetel täiskasvanutel. 4-6-aastastel astmahaigetel lastel saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon 2,4 nmol/l 1 mg budesoniidi inhaleerimisel 20 minutiga. Ühe 1 mg budesoniidi nebulisatsioonilahuse inhaleerimisel tekkiv budesoniidi ekspositsioon ( $C_{max}$  ja AUC) 4-6 aastastel lastel ja tervetel täiskasvanutel on võrdse väljutusdoosi ja sama nebulisatsioonisüsteemi kasutamisel omavahel võrreldav.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda, alaägeda ja kroonilise toksilisuse uuringud näitavad, et budesoniidi süsteemsed toimed nagu kaalu juurdekasvu aeglustumine, neerupealiste koore ja lümfikoe atroofia on vähem väljendunud või võrreldavad teiste glükokortikosteroidide omadega.

Kuue erineva katsesüsteemi kasutamisel ei ilmnenud budesoniidil mutageenset või klastogeenset toimet.



Aju glioomide sagenemine isasrottidel ühes kantserogeensusuuringus ei leidnud kinnitust kahes järgnevas korduskatses, milles glioomide esinemissagedus ei erinenud üheski aktiivses ravirühmas (budesoniid, prednisoloon, triamtsinoloonatsetoniid) ja kontroll-rühmades.

Isasrottide esimeses kartsinogeensusuuringus täheldati muutusi maksas (primaarne hepatotsellulaarne neoplasma) nii budesoniidi kui ka võrdluseks kasutatud glükokortikosteroidi manustamisel, samuti ka ühes kahest korduvuuringust. Need toimed on ilmselt seotud retseptortoimega ning on iseloomulikud ravimklassile.

Teadaolevad kliinilised kogemused ei anna tunnistust sellest, et budesoniid või mõni teine glükokortikosteroid tõstaks aju glioomide või primaarsete hepatotsellulaarsete kasvajate esinemissagedust meestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, veevaba sidrunhape, naatriumtsitraat, süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole teada.

Tõestatud sobivad lahused vt lõik 4.2.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

Suletud plastikampullid, mis asuvad avatud ümbrisepaberis, tuleb ära kasutada 3 kuu jooksul.

Avatud plastikampull on kasutamiskõlblik 12 tunni jooksul.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Plastikampulli hoida ümbrises, püstises asendis, valguse eest kaitstult.

Mitte külmutada.

Kui alumiiniumfoolium ümbris on avatud, tuleb kasutamata plastikampulle säilitada ümbrises kaitstuna valguse eest.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Plastikampull, mis sisaldab ühe manustamiskorra annuse, on valmistatud LD-polüetüleenist. Iga üksikannus sisaldab 2 ml suspensiooni. Ampull on markeeritud joonega (ainult Pulmicort nebulisatsioonilahus 0,25 mg/ml ja 0,5 mg/ml).

Plastikampullid asetsevad viiekaupa alumiiniumfooliumpaberist ümbrises, 20 tk pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Loksutada plastikampulli seda õrnalt pöörates.

Hoida plastikampulli püstiasendis ja avada, pöörates tiibadega korki.

Plastikampulli avatud ots asetada nebulisaatori reservuaari ning tühjendada konteiner seda pigistades.

Plastikampullil on märkjoon, mis näitab 1 ml vedeliku kogust, kui plastikampull on keeratud põhjaga üles.

Kui on vajalik kasutada annusest ainult 1 ml, tühjendada plastikampull nii, et vedeliku piir ulatuks märkjooneni.

Avatud plastikampulli tuleb säilitada pimedas ning teda võib kasutada 12 tunni jooksul. Enne järelejäänud suspensiooni kasutamist segada seda, pöörates plastikampulli ettevaatlikult. Suletud plastikampullid, mis asuvad avatud ümbrispaberis, tuleb ära kasutada 3 kuu jooksul. Avamata plastikampulle säilitada alati ümbrises, mis kaitseb neid valguse eest. Pulmicort nebuliseeritavat suspensiooni võib segada 0,9% naatriumkloriidi lahusega ja terbutaliini, salbutamooli, fenoterooli, atsetüültsüsteiini, naatriumkromoglükaadi või ipratroopiumi nebulisatsioonilahustega.

#### *Märkus*

Pärast iga manustamiskorda loputada suud veega. Kui kasutatakse näomaski, tuleb veenduda, et inhalatsiooniseansi ajal liibuks mask tihedalt näole. Pärast inhalatsiooni pesta nägu veega.

#### *Puhastamine*

Nebulisaatori kambrit tuleb puhastada pärast iga inhalatsiooniseansi. Nebulisaatori kambrit ja huulikut või näomaski pesta kuuma kraaniveega, kasutades pehmet detergenti või mõnda muud vahendit. Loputada hoolikalt ja kuivatada, ühendades nebulisaatori kambri kompressoriga või õhukraaniga.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Rootsi

#### **Tootja:**

AstraZeneca AB, Forskargatan 18, S-151 85 Södertälje, Rootsi

**Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.**

#### AstraZeneca Eesti OÜ

Valukoja 8  
11415 Tallinn  
Tel: +372 654 9600

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

294299

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.09.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2018