

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pulmicort 0,125 mg/ml suspension för nebulisator
Pulmicort 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
Pulmicort 0,5 mg/ml suspension för nebulisator

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 endosbehållare á 2 ml innehåller: 0,25 mg respektive 0,5 mg respektive 1 mg budesonid.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Suspension för nebulisator.

Vitaktig suspension i endosbehållare av plast.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pulmicort suspension för nebulisator är indicerat för patienter med:

- bronkialastma
- exacerbationer av kroniskt obstruktiv lungsjukdom hos personer utan tecken på akut respiratorisk insufficiens
- mycket svår pseudokrupp (subglottisk laryngit) som kräver sjukhusbehandling.

Denna beredningsform är lämplig till patienter som inte kan inta läkemedel via inhalationsspray eller Turbuhaler.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering vid bronkialastma

Doseringen av Pulmicort är individuell. Vid dygnsdoser upp till 1 mg kan hela dosen ges vid ett tillfälle. Vid högre dygnsdoser delas dosen upp på två doseringstillfällen per dygn. Till barn bör den högsta dosen (2 mg per dygn) ges endast vid allvarlig astma och under begränsad tid. Underhållsdosen bör vara lägsta möjliga.

Initialt bör doseringen vara:

Barn från 6 månader: 0,25-0,5 mg per dygn. Vid behov kan dosen ökas till 1 mg per dygn.

Vuxna: 1-2 mg per dygn.

Vid underhållsbehandling:

Barn från 6 månader: 0,25-2 mg per dygn.

Vuxna: 0,5 - 4 mg per dygn. I mycket svåra fall kan dosen ökas ytterligare.

Hos patienter med astma där en ökad terapeutisk effekt önskas är, på grund av den mindre risken för systemiska bieffekter, i allmänhet en ökning av dosen Pulmicort att rekommendera framför kombinationsbehandling med orala kortikosteroider.

Pulmicort kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. **När överföringen från orala steroider till Pulmicort påbörjas, ska patienten befinna sig i en relativt stabil fas. En hög dos av Pulmicort ges sedan i kombination med den tidigare använda orala steroiddosen i omkring 10 dagar.**

Därefter ska den orala steroiddosen gradvis reduceras (med till exempel 2,5 milligram prednisolon, eller motsvarande, varje månad) till lägsta möjliga nivå. I många fall är det möjligt att helt byta ut den orala steroiden mot Pulmicort. För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt 4.4.

Tid till effekt vid bronkialastma

Efter en initial dos kan effekt förväntas efter ett par timmar. Full terapeutisk effekt uppnås först efter några veckors behandling.

Dosering vid exacerbationer av KOL

Patienter bör behandlas med en dygnsdos på 4 till 8 mg av Pulmicort suspension för nebulisator, uppdelat på två till fyra doseringstillfällen tills klinisk förbättring uppnås, men inte längre än 10 dagar.

Användning av nebuliserat budesonide har inte utvärderats i kliniska studier hos patienter med exacerbationer av KOL med andningssvikt som kräver intubering eller inläggning på intensivvårdsavdelning.

Tid till effekt vid exacerbationer av KOL

Tiden till förbättring av symtom efter inhalering av Pulmicort suspension för nebulisator för behandling av exacerbationer av KOL är jämförbar med behandling med systemiska kortikosteroider.

Dosering vid pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp är den vanliga dosen 2 mg nebuliserat budesonid. Denna ges som en engångsdos eller som två doser på 1 mg med 30 minuters mellanrum. Doseringen kan upprepas var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills klinisk förbättring uppnås.

Till barn som inte kan andas genom munstycket används ansiktsmask.

Generell information

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas. Eftersom budesonid elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Doseringstabell

Dos i mg	Volym Pulmicort suspension för nebulisator		
	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
4	-	-	8 ml

* skall blandas med 0,9% natriumklorid eller vätska för nebulisator till 2 ml, se 6.6

Administreringssätt

Instruktion för korrekt användning av Pulmicort suspension för nebulisator

Pulmicort suspension för nebulisator inhaleras med hjälp av en jetnebulisator försedd med munstycke eller lämplig ansiktsmask.

Eftersom budesonid givet som Pulmicort suspension för nebulisator deponeras i lungorna med hjälp av inandningen är det viktigt att patienten andas in med lugna och jämna andetag genom nebulisatorns munstycke.

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion ska patienten skölja munnen med vatten efter inhalering.

OBS! Det är viktigt att instruera patienten/vårdaren att tvätta huden i ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmasken för att förhindra hudirritation i ansiktet.

Ultraljudsnebulisatorer skall inte användas då de ger för låg dos av budesonid till patient. Nebulisator och kompressor (drivenhet) skall väljas så att huvuddelen av de avgående vätskedropparna ligger i intervallet 3 till 5 mikrometer.

En *in vitro*-studie har visat att nebulisatorer av märkena Pari Inhalierboy, Pari Master och Aiolos ger jämförbar dos budesonid.

Mängden budesonid, som en patient får i sig varierar mellan 11 och 22 % av den dos som nebulisatorn fylls med och är beroende av faktorer som

- nebuliseringstiden
- volym på vätskan för nebulisator
- kompressorns (drivenhetens) och nebulisatorns tekniska prestanda
- patientens tidal volym
- användning av ansiktsmask eller munstycke.

Även hastigheten av luften genom nebulisatorn har betydelse. För att uppnå maximal tillgänglig dos budesonid behövs ett flöde på 5-8 l/min. Fyllvolymen bör vara 2-4 ml.

Vid användning av tätslutande ansiktsmask maximeras tillgänglig dos för små barn.

Endosbehållaren skall skakas försiktigt innan den öppnas.

Nebulisatorbehållaren skall rengöras efter varje administreringstillfälle. Tvätta behållaren och munstycket eller ansiktsmasken i varmt kranvatten och använd ett mildt rengöringsmedel.

Skölj ordentligt och torka behållaren genom att ansluta den till kompressorn eller luftintaget.

Se i övrigt nebulisatortillverkarens instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna

Budesonid är inte avsett för snabb lindring av akuta astmaepisoder där det krävs en inhalerad kortverkande bronkdilaterare.

Patienten skall uppmanas att kontakta läkare om effekten av behandlingen allmänt försämras då upprepade inhalationer vid svåra astmaanfall inte får fördröja insättandet av annan viktig terapi. Vid akut försämring kompletteras behandlingen med en kortvarig oral steroidkur.

Övergång från orala steroider

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter som överförs från orala steroider, eftersom det finns risk för kvardröjande nedsatt binjurefunktion under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade dosen av inhalerade kortikosteroider kan också vara i riskzonen. Dessa patienter kan eventuellt uppvisa tecken och symtom på binjureinsufficiens då de utsätts för olika stressituationer. Tillägg av systemiska steroider bör övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Under övergång från oral steroidterapi till Pulmicort kan patienten återfå tidigare symtom som muskel- och ledvärk. I dessa fall kan ibland en tillfällig ökning av den orala steroiddosen vara nödvändig. Om, i enstaka fall, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar eller liknande symtom skulle uppträda, bör en generellt otillräcklig steroideffekt misstänkas.

Systempåverkan vid inhalationsbehandling med kortikosteroider

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

Systemisk steroidbehandling som ersätts med Pulmicort avslöjar ibland allergier, t ex rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

Samtidig användning av andra läkemedel

Samtidig användning av ketokonazol, itraconazol, HIV-proteashämmare eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt (se även avsnitt 4.5).

Bronkospasm

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Om detta inträffar, ska behandlingen med inhalerat budesonid omedelbart avbrytas, patienten bedömas och alternativ behandling vid behov sätts in.

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Påverkan på tillväxt

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalede kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhaled kortikosteroid. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecialist övervägas.

Oral candidiasis

Oral candidiasis kan uppkomma vid behandling med inhalede kortikosteroider. Denna infektion kan kräva behandling med lämpligt antimykotikum och hos vissa patienter kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen (se även avsnitt 4.2).

Infektioner i luftvägarna

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos, och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalede kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV-proteashämmare kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger (se avsnitt 4.4). Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Begränsade data för hög dos inhaled budesonid indikerar att markanta öknings av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled budesonid (engångsdos på 1 000 µg).

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlats med östrogener och kontraceptiva steroider, men ingen sådan effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos-p-piller.

Eftersom binjurefunktionen kan vara hämmad, kan ett ACTH-stimuleringstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

De flesta resultat från prospektiva epidemiologiska studier och data, som inkommit efter godkännande för försäljning i hela världen, har inte kunnat påvisa en ökad risk för biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet på grund av användning av inhalerat budesonid under graviditet. Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Liksom för andra läkemedel som administreras under graviditeten ska nyttan av administrering av budesonid för modern vägas mot risken för fostret.

Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet ska lägsta effektiva dos av budesonid eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

Budesonid passerar över i modersmjölk. Vid terapeutiska doser av Pulmicort bedöms dock risken för effekter på barn som ammas vara osannolik då den systemiska exponeringen av det ammande barnet är försumbar. Pulmicort kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pulmicort har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens

Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg, pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner* inklusive utslag, kontaktdermatit, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt**
Ögon	Mindre vanliga	Katarakt*** Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest, depression

Tabell 1 Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens

Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Rastlöshet, nervositet, beteendeförändringar (främst hos barn)
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggression
	Mindre vanliga	Tremor
	Vanliga	Hosta, halsirritation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm, dysfoni, heshet
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramp

* Gäller hudirritation i ansiktet, se nedan.

** Gäller "Pediatrik population", se nedan.

*** Se "Ögon" nedan

Tecken och symtom på systemiska glukokortikosteroid biverkningar kan ibland förekomma med inhaleda glukokortikosteroider. Detta beror troligen på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare kortikosteroidexponering och individuell känslighet.

Immunsystemet

Hudirritation i ansiktet, som exempel på en överkänslighetsreaktion, har i några fall förekommit när nebulisator med ansiktsmask har använts. För att förhindra irritation ska huden i ansiktet tvättas med vatten efter att ansiktsmasken har använts.

Infektioner och infestationer

På grund av risk för candidainfektioner i munhåla och svalg bör patienten skölja munnen med vatten efter varje doseringstillfälle.

Ögon

Även i placebokontrollerade studier rapporterades katarakt som mindre vanlig biverkning i placebogruppen.

Psykiska störningar

Kliniska studier med 13 119 patienter som använde inhaleda budesonid och 7 278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av ångest var 0,52 % för inhaleda budesonid och 0,63 % för placebo. Frekvensen av depression var 0,67 % för inhaleda budesonid och 1,15 % för placebo.

Pediatrik population

På grund av risken för hämmad längdtillväxt i den pediatrika populationen ska tillväxten kontrolleras regelbundet, så som beskrivs i avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering med Pulmicort suspension för nebulisator, även höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. När det används kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutiskgrupp: Inhalationsmedel vid obstruktiva luftvägssjukdomar,
ATC-kod: R03B A02

Verkningsmekanism

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter såsom hämmad frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierade immunsvär, är sannolikt viktiga. Budesonids aktivitet mätt som affinitet till glukokortikosteroidreceptorer är ca 15 gånger högre än den för prednisolon.

Klinisk effekt

Budesonid har anti- inflammatoriska effekter visade som minskad bronkial obstruktion under såväl den tidiga som den sena fasen av en allergisk reaktion. Budesonid minskar histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

Studier har visat att ju tidigare behandling med budesonid sätts in efter astmadebut, desto bättre lungfunktion kan förväntas.

Klinisk säkerhet

Påverkan på plasmakortisolkoncentration:

I studier hos friska frivilliga behandlade med Pulmicort Turbuhaler har dosrelaterad suppression av plasma- och urinkortisol observerats. Vid rekommenderade doser orsakar Pulmicort Turbuhaler signifikant lägre effekt på binjurefunktionen än prednisolon 10 mg, visat via ACTH-tester.

Pediatrisk population

Klinisk effekt – astma

Effekten av Pulmicort suspension för nebulisator har utvärderats i ett stort antal studier och Pulmicort suspension för nebulisator har visats vara effektivt hos både vuxna och barn vid behandling en eller två gånger dagligen för profylaktisk behandling av kronisk astma. Några exempel på representativa studier ges nedan.

Hos barn från 3 års ålder har systemeffekter inte påvisats vid doser upp till 400 mikrogram per dygn. I intervallet 400-800 mikrogram per dygn kan biokemiska tecken på systempåverkan uppträda. Vid dygnsdoser över 800 mikrogram är sådana tecken vanligt förekommande. Dessa uppgifter avser Pulmicort administrerat som inhalationsspray och inhalationspulver.

Astman i sig, liksom inhalede kortikosteroider kan förlångsamma längdtillväxten. Begränsad data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalede budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial, men övergående, minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

Ansträngningsutlöst astma

Inhalationsterapi med budesonid är effektivt för att förhindra ansträngningsutlöst astma.

Klinisk effekt- Exacerbationer av KOL

Flera studier med nebuliserat budesonid 4-8 mg/dag har visat effekt vid behandling av KOL-exacerbationer.

Effekten av nebuliserat budesonid utvärderades i en öppen, randomiserad, kontrollerad studie på 78 hospitaliserade patienter med akuta exacerbationer av KOL i två parallella grupper som fick nebuliserat budesonid (n=37) 4 mg/dag (2 mg två gånger dagligen) eller intravenös infusion av prednisolon 120-180 mg/dag (n=41) i 7-14 dagar. Patienter behandlade med nebuliserat budesonid eller prednisolon visade liknande förbättringar av FEV₁, SpO₂ (syremättnad mätt med pulsoximetri) och symtom (COPD Assessment Test (CAT).

I en multicenter, randomiserad, kontrollerad, enkelblindad studie på 471 patienter med akuta exacerbationer av KOL behandlades patienterna med nebuliserat budesonid 6 mg/dag (2 mg tre gånger dagligen) eller intravenöst injicerat metylprednisolon (40 mg/dag) i 10 dagar. Klinisk effekt av nebuliserat budesonid jämfört med systemiskt metylprednisolon mätt med FEV₁, PaCO₂ och symtom (CAT) var jämförbar, medan PaO₂ förbättrades mer i metylprednisolongruppen.

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 199 patienter med akuta exacerbationer av KOL behandlades patienterna med nebuliserat budesonid 8 mg/dag (2 mg fyra gånger dagligen (n=71) eller 30 mg prednisolon oralt var 12:e timme (n=62) eller placebo (n=66) i tre dagar. Förbättring i FEV₁ efter bronkdilaterare jämfört med placebo var 0,10 liter för budesonid och 0,16 liter för prednisolon; skillnaden mellan de aktiva behandlingarna var inte statistiskt signifikant. Andelen patienter som visade klinisk förbättring i FEV₁ på minst 0,15 liter efter bronkdilaterare var större i grupperna som fick nebuliserat budesonid (34 %) och prednisolon (48 %) än i placebogruppen (18 %). Skillnaderna var statistiskt signifikanta för båda aktiva behandlingarna jämfört med placebo (p < 0,05), men inte mellan de aktiva behandlingarna.

Klinisk effekt - krupp

Ett antal studier på barn med krupp har jämfört Pulmicort suspension för nebulisator med placebo. Exempel på representativa studier som utvärderat användning av Pulmicort suspension för nebulisator för behandling av barn med krupp ges nedan.

Effekt hos barn med lindrig till måttlig krupp

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 87 barn (i åldern 7 månader till 9 år), som lades in på sjukhus med klinisk diagnos på krupp, genomfördes för att fastställa om Pulmicort suspension för nebulisator förbättrar kruppsymtompoängen eller förkortar sjukhusvistelsen. En inledande dos av Pulmicort suspension för nebulisator (2 mg) eller placebo gavs följd av antingen Pulmicort suspension för nebulisator 1 mg eller placebo var 12:e timme. Pulmicort suspension för nebulisator gav en statistiskt signifikant förbättrad kruppoäng vid 12 och 24 timmar och vid 2 timmar hos patienter med en initial kruppsymtompoäng på över 3. Sjukhusvistelsens längd reducerades också med 33 %.

Effekt hos barn med måttlig till svår krupp

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie jämförde effekten av Pulmicort suspension för nebulisator och placebo vid behandling av krupp hos 83 spädbarn och barn (i åldern 6 månader till 8 år) som lades in på sjukhus för krupp. Patienterna fick antingen Pulmicort suspension för nebulisator 2 mg eller placebo var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills de skrevs ut från sjukhuset. De totala kruppsymtompoängen fastställdes vid 0, 2, 6, 12, 24, 36 och 48 timmar efter den första dosen. Vid 2 timmar visade både gruppen som fick Pulmicort suspension för nebulisator och gruppen som fick placebo en likartad förbättring av kruppsymtompoängen, utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid 6 timmar var kruppsymtompoängen i gruppen som fick Pulmicort suspension för nebulisator statistiskt signifikant förbättrad jämfört med placebogruppen och denna förbättring jämfört med placebo var lika tydlig vid 12 och 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos vuxna är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av Pulmicort suspension för nebulisator via en jetnebulisator ungefär 15 % av den nominella dosen och 40 % till 70 % av den dos som levererades till patienterna. En mindre fraktion av det systemiskt tillgängliga läkemedlet kommer från nedsvält läkemedel. Maximal plasmakoncentration, som uppnås omkring 10 till 30 minuter efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 4 nmol/liter efter en engångsdos på 2 mg.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på ungefär 3 liter/kg. Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt 85-90 %.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (~90 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

Eliminering

Budesonids metaboliter utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, främst via njurarna. Inget oförändrat budesonid har detekterats i urin. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 liter/min) hos vuxna och den terminala halveringstiden för budesonid efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 2-3 timmar. Budesonids farmakokinetik är proportionell mot dosen vid relevanta doser.

Linjäritet/icke-linjäritet

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Pediatrisk population

Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos astmatiska barn i åldern 4-6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos barn är ungefär 50 % högre än hos vuxna. Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos astmatiska barn. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Hos astmatiska barn i åldern 4-6 år är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av Pulmicort suspension för nebulisator via en jetnebulisator (Pari LC Jet Plus® med Pari Master® kompressor) ungefär 6 % av den nominella dosen och 26 % av den dos som levereras till patienterna. Den systemiska tillgängligheten hos barn är omkring hälften av den hos friska vuxna. Maximal plasmakoncentration, som uppnås ungefär 20 min efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 2,4 nmol/liter hos astmatiska barn i åldern 4-6 år efter en dos på 1 mg.

Exponeringen (C_{max} och AUC) av budesonid efter administrering av en engångsdos på 1 mg genom nebulisering till barn i åldern 4-6 år är jämförbar med den hos friska vuxna som får samma levererade dos via samma nebulisatorsystem.

Budesonids farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen av budesonid kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier har budesonid enbart medfört förväntade glukokortikoida effekter. Budesonid har inte visat några genotoxiska effekter.

I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetatdihydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Pulmicort suspension för nebulisator får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

0,125 mg/ml

2 år från tillverkningen om endosbehållarna förvaras i oöppnade kuvert.

0,25 mg/ml och 0,5 mg/ml

3 år från tillverkningen om endosbehållarna förvaras i oöppnade kuvert.

Endosbehållare som förvaras i öppnade kuvert ska användas inom 3 månader. Innehållet i en öppnad endosbehållare skall användas inom 12 timmar. Observera att om endast 1 ml använts är kvarvarande volym ej steril.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Endosbehållarna ska förvaras upprätt för att förhindra att suspensionen sedimenterar.

Efter att ha öppnat ett kuvert ska endosbehållarna förvaras i tillslutet kuvert. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 endosbehållare av LD-polyetylen (4 x 5 x 2 ml):

Endosbehållarna ligger packade om 5 i ett aluminiumfoliekuvert. En förpackning innehåller 4 aluminiumfoliekuvert. Varje endosbehållare innehåller 2 ml suspension.

21 endosbehållare av LD-polyetylen (3 x 7 x 2 ml):

Endosbehållarna ligger packade om 7 i ett aluminiumfoliekuvert. En förpackning innehåller 3 aluminiumfoliekuvert. Varje endosbehållare innehåller 2 ml suspension.

För styrkorna 0,25 och 0,5 mg/ml finns en linje som indikerar 1 ml när endosbehållarna hålls upp och ner.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulmicort suspension för nebulisator kan blandas med koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) och med/eller med vätska för nebulisering innehållande terbutalin, salbutamol, fenoterol, acetylcystein, natriumkromoglikat eller ipratropiumbromid. Blandningen bör användas inom 30 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pulmicort suspension för nebulisator 0,125 mg/ml	12351
Pulmicort suspension för nebulisator 0,25 mg/ml	12352
Pulmicort suspension för nebulisator 0,5 mg/ml	12353

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-05-22 / 2008-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-11