

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Budesonid Sandoz, 50 µg annus ninasprei, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ninasprei üks annus sisaldab 50 µg budesoniidi.

INN. *Budesonidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Ninasprei, suspensioon.

Budesonid Sandoze ninasprei on valge homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Allergiline sesoonne ja allergiline või mitteallergiline perenniaalne riniit. Ninapolüüptide sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja üle 6-aastased lapsed

Budesonid Sandoze ninasprei tavaline algannus on 400 µg ööpäevas – kaks 50 µg annust kummassegi ninasõõrmesse kaks korda ööpäevas.

Säilitusraviks kasutatav tavaline annus on 200 µg ööpäevas – 50 µg kummassegi ninasõõrmesse kaks korda ööpäevas või 100 µg mõlemasse ninasõõrmesse üks kord ööpäevas (hommikul).

Säilitusannus peab olema väikseim efektiivne annus, mille korral on tagatud sümptomite kontroll.

Et säilitada täielikku kontrolli sümptomite üle, tuleb Budesonid Sandoz't kasutada regulaarselt.

Patsienti tuleb teavitada, et budesoniidi maksimaalne toime saabub alles pärast mõnepäevast ravi.

Sesoonse riniidi ravi tuleb võimaluse korral alustada enne ekspositsiooni allergeenidele.

Alla 6-aastastel lastel võib ravimit kasutada vaid selge vajaduse korral.

Kasutusjuhend

Budesonid Sandoze ninasprei õige kasutamine vähendab ravimi kõrvaltoimeid ja parandab selle toimet.

1. Patsient peab hoolikalt puhastama oma ninasõõrmeid, võimaluse korral naatriumkloriidi lahusega.
2. Eemaldage pudelilt kork.
3. Loksutage pudelit.
4. Enne esmakordset kasutamist pihustage veidi ninaspreid õhku; vajutage ninaadapterit allapoole, kuni ilmub peenike juga. Korrake seda protseduuri, kui te ei ole Budesonid Sandoz't mõned

- päevad järjest kasutanud. Kui adapter on ummistunud, võtke see ettevaatlikult maha ja puhastage (vt Puhastamine).
5. Kallutage pead ettepoole, nii et võiksite näha oma varbaid. Asetage pihusti otsik parema käega vasakusse ninasõõrmesse ja suunake nina välisseina suunas.
 6. Ühe annuse saamiseks vajutage adapterit allapoole ning hingake sisse.
 7. Asetage pihusti otsik vasaku käega paremasse ninasõõrmesse suunaga nina välisseina suunas, pihustage üks annus ja hingake sisse.
 8. Pärast kasutamist pühkige ninaadapterit puhta rätikuga ning asetage tagasi kork. Kui te ninaspreid ei kasuta, hoidke korki pudelil. Hoidke pudelit püstises asendis.

Puhastamine

Puhastage adapterit ja korki regulaarselt. Eemaldage see ettevaatlikult, peske sooja veega, loputage külma veega ning kuivatage õhu käes. Asetage adapter ettevaatlikult tagasi ja sellele kork. Kui adapter on ummistunud, leotage seda soojas vees ja puhastage nagu eespool kirjeldatud. Ärge kasutage nõela ega muud teravat eset.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus budesoniidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tekkida võivad nasaalsete kortikosteroidide süsteemsed mõjud, eriti suurte annuste kasutamisel pikema perioodi vältel. Need kõrvaltoimed esinevad märksa väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide puhul ning varieeruvad sõltuvalt üksikpatsiendist ja erinevatest kortikosteroidpreparaatidest. Võimalike süsteemsete kõrvaltoimete hulka kuuluvad Cushingi sündroom, Cushingi sündroomi laadsed nähud, neerupealiste pärssimine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, katarakt, glaukoom ning harvem psühholoogiliste või käitumuslike kõrvaltoimete diapasoon, mis hõlmab psühhomotoorset hüperaktiivsust, unehäireid, ärevust, depressiooni või agressiivsust (eeskätt lastel).

Maksafunktsiooni nõrgenemine mõjutab kortikosteroidide eritumist, vähendades eritumiskiirust ja suurendades süsteemset ekspositsiooni, mille tagajärjel võivad tekkida süsteemsed kõrvaltoimed. Eriline ettevaatus on vajalik aktiivse või latentse kopsutuberkuloosiga patsientide ja hingamisteede seen- või viirusinfektsioonidega patsientide puhul.

Lapsed

Nasaalsete glükokortikosteroidide pikaajalised toimed lastele ei ole täielikult teada. Arstid peavad põhjalikult jälgima mis tahes manustamistee kaudu pikema aja vältel glükokortikosteroidide saavate laste kasvu ja kaaluma glükokortikosteroidravi kasulikkust kasvupeetuse võimaluse vastu.

Toime kasvule

Pikaajaliselt nasaalsete kortikosteroididega ravi saavatel lastel on soovitatav regulaarselt mõõta kehapikkust. Kasvu aeglustumise korral tuleb ravi ümber hinnata, et võimalusel vähendada nasaalse kortikosteroidi annust. Kortikosteroidravist saadava kasu ja võimaliku riski suhet kasvu pidurdumiseks tuleb hoolikalt kaaluda. Täiendavalt tuleb kaaluda patsiendi suunamist laste kopsuarsti konsultatsioonile.

Nasaalsete kortikosteroidide lubatud annuseid saavatel lastel on teatatud kasvupeetusest.

Manustamisviisi muutus

Süsteemse steroidravi asemel budesoniidravi saama hakkavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kui on põhjust kahtlustada, et nende neerupealiste funktsioon on kahjustunud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Budesoniidil ei ole täheldatud koostoimeid ühegi ravimiga, mida kasutatakse riniidi raviks.

Budesoniidi metabolism on peamiselt CYP3A4-vahendatud. Nimetatud ensüümi inhibiitorid, nagu ketokonasool ja itrakonasool, võivad seetõttu budesoniidi süsteemset ekspositsiooni mitu korda suurendada. Et annustamissoovitusi toetavad andmed puuduvad, tuleb neid kombinatsioone vältida. Kui see ei ole võimalik, peab ravimite manustamise vaheline periood olema võimalikult pikk ja kaaluda võib ka budesoniidi annuse vähendamist.

Naistel, keda on ravitud östrogeenide ja hormonaalsete kontratseptiividega, on täheldatud kortikosteroidide suurenenud plasmakontsentratsioon ning tugevnenud toimeid, kuid koostoimeid ei ole täheldatud, kui budesoniidiga samal ajal võetakse väikeses annuses kombineeritud suukaudseid kontratseptiive.

Et neerupeatuste talitus võib olla pärsitud, võib ACTH stimulatsioonitest hüpopüüsi puudulikkuse diagnoosimiseks anda valesid tulemusi (madalad väärtused).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prospektiivsetest epidemioloogilistest uuringutest ja ülemaailmsest turuletulekujärgsest kogemusest saadud andmed ei näita üldiste kaasasündinud väärarengute suurenenud riski, kui inhaleeritavat või intranasaalset budesoniidi kasutada varases raseduse perioodis. Sarnaselt teistele ravimitele tuleb enne budesoniidi manustamist raseduse ajal kaaluda ravist saadava kasu ja loote riskide suhet.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima, kuid budesoniidi terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole eeldatavalt toimeid rinnapiima saavale lapsele. Budesoniidi võib imetamise ajal kasutada.

Säilitusravi inhaleeritava budesoniidiga (200 või 400 mikrogrammi kaks korda päevas) astmahaigetel imetavatel naistel annab rinnapiima saavatel lastel tulemuseks ebaolulise süsteemse ekspositsiooni budesoniidile.

Farmakokineetilises uuringus oli mõlema annuse suuruse korral imikute hinnanguline ööpäevane annus 0,3% ema ööpäevasest annusest ja imikute keskmine plasmakontsentratsioon oli hinnanguliselt 1/600 ema plasmas täheldatud kontsentratsioonidest, eeldades imikute täielikku suukaudset biosaadavust. Kõik imikute plasmaproovidest saadud budesoniidi kontsentratsioonid jäid alla mõõdetavuse piiri.

Tuginedes inhaleeritava budesoniidi kohta saadud andmetele ja tõsiasjale, et budesoniidil on terapeutilises annusevahemikus pärast nasaalset, inhaleeritavat, suukaudset ja rektaalset manustamist lineaarsed FK omadused, on rinnapiima saava lapse ekspositsioon budesoniidi terapeutiliste annuste korral eeldatavalt väike.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Budesoniidil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissageduse kohta kehtivad järgmised määratlused.

Esinemissagedused on määratletud kui: 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 ($< 1/10\ 000$).

| Organsüsteemi klass | Sagedus | Kõrvaltoime |
|----------------------------|----------------|--|
| Immuunsüsteemi häired | Aeg-ajalt | Kiiret ja hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas |

| | | |
|--|-----------------------|---|
| | Väga harv | urtikaaria, lööve, dermatiit, angioödeem ja sügelemine Anafülaktiline reaktsioon |
| Endokriinsüsteemi häired | Harv | Kortikosteroidide süsteemsed toimed, sealhulgas neerupealiste supressioon ja kasvupeetus |
| Silma kahjustused | Teadmata | Katarakt, glaukoom |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Sage Väga harv | Hemorraagiline sekreet ja ninaverejooks, nina ärritus Limaskestast haavandid, ninavaheseina perforatsioon, düsfoonia |

Tekkida võivad nasaalsete kortikosteroidide süsteemsed toimed, eriti suurte annuste või pikaajalise kasutamise korral (vt lõik 4.4).

Lapsed

Intranasaalseid steroide saavatel lastel on kirjeldatud kasvupeetust. Lastel esineva kasvupeetuse riski tõttu tuleb kasvu jälgida, nagu 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Budesoniidi äge üleannustamine isegi väga suurtes annustes ei tohiks olla kliiniliseks probleemiks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tursevastased ained ja teised ninapreparaadid paikseks kasutamiseks, kortikosteroidid, budesoniid
ATC-kood: R01AD05

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised omadused

Nina limaskestale manustatavad glükokortikosteroidid on esimese valiku ravimiteks allergilise riniidi korral. Nad alandavad organismi vastust nii ülitundlikkusreaktsiooni varase kui ka hilise faasi korral, vähendavad allergilise riniidi kõigi ninasümptomite raskusastet ning ülemiste hingamisteede põletikureaktsiooni. Nad on toimelt allergilise riniidi ravis võrreldavad suukaudsete glükokortikosteroididega.

Kõrvaltoimed on kerged ja piirnevad enamasti nina limaskestast nähtudega. Terapeutilistes annustes ei ole budesoniidi ninaspreil süsteemseid kõrvaltoimeid põhjustavat toimet avastatud. Tõestust ei ole leidnud, kas budesoniid sellises ravimvormis pidurdab laste kasvu.

Budesoniidil on põletikuvastane, immunosupressiivne ja antiproliferatiivne toime. Allergilise riniidi ravis on oluline põletikuvastane toime, mis tuleneb samaaegselt toimest põletiku mediaatoritele, vereringesüsteemile ja põletikuvastaste valkude sünteesile. Samuti alandab budesoniid organismi vastust nii varase kui ka hilise ülitundlikkusreaktsiooni korral, on vasokonstriktiivse toimega ning vähendab vereplasma ekstravasatsiooni ja põletikuturset.

Sarnaselt teistele glükokortikosteroididele vähendab budesoniid nuumrakkude ja eosinofiili granulotsüütide hulka. Ta vähendab toksiliste valkude vabanemist eosinofiilidest, vabade radikaalide vabanemist makrofaagidest ning lümfokiinide vabanemist lümfotsüütidest. Samuti vähendab ta kleepuvate molekulide seondumist endoteeliga, vähendades selle kaudu leukotsüütide voolu allergilise põletiku kohta. Ta vähendab beeta-adrenergiliste retseptorite hulka silelihastel. Ta vähendab fosfolipaas 2A aktiivsust, vähendades seega proinflammatoorsete prostaglandiinide, leukotrienide ja PAF sünteesi. Budesoniid inhibeerib ka histamiini sünteesi, mistõttu väheneb selle tase nuumrakkudes.

Budesoniid on tugeva glükokortikoidse ning nõrga mineralokortikoidse toimega glükokortikosteroid. Olulist tähtsust omab budesoniidi tugev paikne põletikuvastane ja nõrk süsteemne toime. See on tingitud preparaadi suurest afiinsusest glükokortikosteroidi retseptorite suhtes, tema peaaegu täielikust esmasest maksapassaažist ja lühikesest bioloogilisest poolväärtusajast. Budesoniidi afiinsus glükokortikoidretseptorite suhtes on umbes 15 korda suurem kui prednisoloonil. Kuna ravimil esineb tugev paikne ning nõrk süsteemne toime, sobib ta hästi pikaajaliseks raviks.

Lapsed

Kliiniline efektiivsus

Budesoniidi ravi efektiivsust on uuritud mitmel tuhandel täiskasvanul ja lapsel. Enamus uuringutest on läbi viidud budesoniidi intranasaalsete annustega 32...256 µg üks kord ööpäevas. Näited uuringutest, milles hinnati budesoniidi kasutamist sesoonse ja perenniaalse allergilise riniidiga laste raviks on toodud allpool. Esmane tulemusnäitaja on kombineeritud ninasümptomite skoor (*combined nasal symptoms score*, CNSS), mille moodustab kolme ninasümptomi üksikute skooride summa (ninakinnisus, nina tilkumine ja aevastamine, igaüks mõõdetuna skaalal 0...3).

Sesoonne allergiline riniit

Lapsed

Kahenädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuringus hinnati budesoniidi efektiivsust ja ohutust annustes 16, 32 ja 64 µg üks kord ööpäevas 400 lapsel (vanuses 2...5 aastat), kellel oli allergiline riniit (sesoonne või perenniaalne). Kõikides ravirühmades, sh platseeborühmas oli märkimisväärne CNSS-i vähenemine võrreldes algväärtusega. Erinevus 64 µg budesoniidi ja platseeboravi vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Perenniaalne allergiline riniit

Lapsed

Kuuenädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuringus hinnati budesoniidi efektiivsust ja ohutust annuses 128 µg üks kord ööpäevas 202 lapsel (vanuses 6...16 aastat), kellel oli perenniaalne allergiline riniit. Esmaseks tulemusnäitajaks olid CNSS ja tipmise nasaalse sissehingatava voolu (*peak nasal inspiratory flow*, PNIF) mõõdetulemused. Budesoniid parandas statistiliselt CNSS-i ja PNIF-i näite märkimisväärselt paremini kui platseebo. Budesoniidi toime algus oli CNSS-i korral 12 tundi ning PNIF-i korral 48 tundi pärast esimese annuse manustamist.

Kliiniline ohutus

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kasvu uuringus osales 229 puberteedieelset last vanuses 4...8 aastat, kes said ravi budesoniidiga 64 µg üks kord ööpäevas või platseebot 12 kuu jooksul pärast 6-kuulist ravita perioodi. Pärast 12 kuud kestnud ravi oli budesoniidi ja platseebo

rühmas kasvu kiirus sarnane: kasvu kiiruse keskmine erinevus (platseebo vs budesoniid) oli 0,27 cm aastas (95% usaldusvahemik: -0,07...0,62).

Toime kortisooli tasemele plasmas

Soovitatud annuste juures ei põhjusta budesoniid kliiniliselt olulisi kortisooli algtaseme muutusi plasmas ega adrenokortikotroopse hormooni stimulatsiooni. Tervetel vabatahtlikel täheldati annusest sõltuvat kortisooli taseme langust plasmas ja uriinis pärast lühiajalist budesoniidi manustamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Budesoniidi süsteemne biosaadavus võrreldes manustatud annusega on 33%. Pärast 256 µg budesoniidi manustamist on täiskasvanutel toimeaine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 0,64 nmol/l ning see saabub 0,7 tunniga. Pärast 256 µg budesoniidi manustamist on täiskasvanutel kõvera alune pindala (AUC) 2,7 nmol·h/l.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Maksa esmasel passaažil toimub budesoniidi ulatuslik (~90%) metabolism madala glükokortikoidse aktiivsusega metaboliitideks. Peamiste metaboliitide (6β-hüdroksübudesoniid ja 16α-hüdroksüprednisoloon) glükokortikoidne aktiivsus on madalam kui 1% budesoniidi toimest. Budesoniidi metabolism toimub põhiliselt tsütokroom P450 alatüübi CYP3A vahendusel. Budesoniidi puhul ei toimu ninas lokaalset metaboolset inaktiivsiooni.

Eritumine

Budesoniidi metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu kas muutumatult või konjugeeritud kujul. Uriinist ei ole leitud muutumatul kujul budesoniidi. Budesoniidil on kiire süsteemne kliirens (ligikaudu 1,2 l/min) ning plasma poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist on keskmiselt 2...3 tundi.

Lineaarsus

Budesoniidi kineetika on kliiniliselt oluliste annuste juures annusega proportsionaalne.

Lapsed

4...6-aastastel astmaatilistel lastel on budesoniidi süsteemne kliirens ligikaudu 0,5 l/min. Lastel on 1 kg kehakaalu kohta ligikaudu 50% suurem kliirens kui täiskasvanutel. Astmaatilistel lastel on budesoniidi poolväärtusaeg pärast inhalatsiooni ligikaudu 2,3 tundi. See on ligikaudu sama mis tervetel täiskasvanutel. Pärast 256 µg budesoniidi manustamist on lastel kõvera alune pindala (AUC) 5,5 nmol·h/l, mis näitab, et lastel on glükokortikosteroidi süsteemne ekspositsioon suurem kui täiskasvanutel. Kliiniliselt soovitatud annuste juures on budesoniidi farmakokineetika proportsionaalne annusega ning ekspositsioon plasmas korreleerub patsiendi kehakaaluga. Seetõttu tuleb seda arvestada, kui määratakse annuseid lastele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Budesoniidi subkutaansel manustamisel annuses 5,0 µg/kg ööpäevas, kestvusega üle 14 päeva, isastele ja emastele rottidele ei täheldatud loomade kliinilises seisundis, vere ja uriini biokeemilistes analüüsides ega hematoloogilise või patohistoloogilise uurimise käigus muutuseid. Rottidel, kellele manustati budesoniidi annuses 20 µg/kg ööpäevas täheldati kehakaalu langust, erütrotsüütide arvu ja hemoglobiini taseme tõusu, valgevereliblede arvu langust ning protrombiiniaja pikenemist. Samuti vähenes neerupealiste mass. Budesoniidi manustamine annuses 80 µg/kg ööpäevas põhjustas

neerupealiste ja põrna massi vähenemist, hepatotsüütide peeneteralist vakuolisatsiooni ning lümfotsüütide arvu vähenemist lümfisõlmedes. Mõju katseloomade eluea lühenemisele ei täheldatud.

Teratogeensus

Rottidel ei ilmnenud teratogeenseid toimeid budesoniidi inhalatsioonil annustes kuni 250 µg/kg ööpäevas. Erinevalt sellest põhjustas budesoniidi manustamine subkutaanselt annuses 500 µg/kg ööpäevas abordiriski suurenemist, loote kehakaalu vähenemist ning skeleti vääramendeid.

Budesoniidi mõjust inimrasedusele ei ole vastavaid uuringuid teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Metüülparahüdroksübensoaat
Propüülparahüdroksübensoaat
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumkarboksümetüülselluloos
Polüsorbaat 80
Simetikoon emulsioon
Propüleenglükool
Sahharoos
Dinaatriumedetaat
Soolhape
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Budesonid Sandoz 50 µg on müügil adapteri ja korgiga varustatud klaaspudelites (vormitud III tüübi hüdrolüütilise klaasi pudelid, polüpropüleenist adapter ja madala tihedusega polüetüleenist kork). Iga pudel sisaldab 200 mõõdetud annust, iga pihustusannus sisaldab 50 mikrogrammi budesoniidi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

363201

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.10.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015