

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Giona Easyhaler, 100 mikrogrammi/annuses, inhalatsioonipulber.  
Giona Easyhaler, 200 mikrogrammi/annuses, inhalatsioonipulber.  
Giona Easyhaler, 400 mikrogrammi/annuses, inhalatsioonipulber.

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mõõdetud annus sisaldab 100 mikrogrammi, 200 mikrogrammi või 400 mikrogrammi budesoniidi.

*Easyhaler*’iga manustatud annus (inhalaatorist) sisaldab samas koguses toimeainet kui mõõdetud annus (reservuaarist).

INN. *Budesonidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

Valge või peaaegu valge pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kerge, mõõdukas ja raske püsiv astma.

Tähelepanu: Giona Easyhaler ei ole sobiv ägedate astmahoogude raviks.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Ravitoime algab pärast mõnepäevast ravi ja saavutab maksimumi pärast mõnenädalast ravi.

Patsiendi üleviimisel teistelt inhalatsioonivahenditelt Giona Easyhalerile tuleb ravi määrata individuaalselt. Tuleb mõelda eelnevale toimeainele, annustamisskeemile ja manustamismeetodile.

Patsientidele tuleb määrata inhaleeritava budesoniidi algannus, mis vastab nende haiguse raskusele või selle kontrolli tasemele. Annust tuleb kohandada, kuni saavutatakse kontroll astma üle ja seejärel vähendada väikseima annuseni, millega säilitatakse efektiivne kontroll astma üle.

**Algannus täiskasvanutele (kaasa arvatud eakad patsiendid ja noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat):**  
**kerge astma korral (2. aste) ja lastele vanuses 6...11 aastat on 200...400 mikrogrammi päevas.**  
Vajadusel võib annust suurendada kuni 800 mikrogrammini päevas. Täiskasvanud patsientidele mõõduka (3. aste) ja raske (4. aste) astmaga võib algannus olla kuni 1600 mikrogrammi päevas.

Säilitusannust tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele, arvestades haiguse raskusastet ja kliinilist ravivastust.

### **Annustamine kaks korda päevas**

Kerge, mõõduka või raske astmaga täiskasvanud (kaasa arvatud eakad patsiendid ja noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat): tavaline säilitusannus on 100...400 mikrogrammi kaks korda päevas. Raske astma perioodide ajal võib päevast annust suurendada kuni 1600 mikrogrammini, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna ja mida vähendatakse, kui astma on stabiliseerunud.

Lapsed vanuses 6...11 aastat: tavaline säilitusannus on 100...200 mikrogrammi kaks korda päevas. Vajadusel võib igapäevast annust suurendada kuni 800 mikrogrammini, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna ja mida vähendatakse, kui astma on stabiliseerunud.

### **Annustamine üks kord päevas**

Kerge kuni mõõduka astmaga täiskasvanud (kaasa arvatud eakad patsiendid ja noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat): patsientidel, kes ei ole eelnevalt saanud inhaleeritavaid kortikosteroide, on tavaline säilitusannus 200...400 mikrogrammi üks kord päevas. Patsientidel, keda juba ravitakse inhaleeritavate kortikosteroididega (nt budesoniid või beklometasoonidipropionaat), mida manustatakse kaks korda päevas, võib kasutada annuseid kuni 800 mikrogrammi üks kord päevas.

Lapsed vanuses 6...11 aastat kerge kuni mõõduka astmaga: varem steroide mitte saanud patsientidel või patsientidel, keda kontrollitakse inhaleeritavate kortikosteroididega (nt budesoniid või beklometasoonidipropionaat), mida manustatakse kaks korda päevas, on tavaline säilitusannus 200...400 mikrogrammi üks kord päevas.

Patsient tuleb üle viia annustamisele üks kord päevas samasuguse päevase annusega (arvestades ravimit ja manustamisviisi). Annust tuleb seejärel vähendada kuni miinimumini, mis on vajalik astma üle kontrolli säilitamiseks. Patsientidele tuleb öelda, et nad võtaksid ühe päevase annuse õhtul. On oluline, et annus võetaks igal õhtul samal kellaajal.

Ei ole piisavalt andmeid, et anda soovitusi patsientide üleviimiseks uuematelt inhaleeritavalt kortikosteroididelt Giona Easyhalerile üks kord päevas.

Patsientidele, eriti neile, kes saavad ravi üks kord päevas, tuleb soovitada nende astma süvenemise korral (st saagenenud bronhodilataatorite kasutamine või püsivad respiratoorsed sümptomid) kahekordistada kortikosteroidide annust, manustades neid kaks korda päevas. Neile tuleb soovitada võimalikult kiiresti võtta ühendust oma arstiga.

Kiiresti toimiv inhaleeritav bronhodilataator peab astma ägedate sümptomite leevendamiseks kogu aeg kättesaadaval olema.

### Patsiendid, kes kasutavad säilitusravis suukaudseid glükokortikosteroide

Suukaudsete kortikosteroididega ravitud patsientide üleviimine inhaleeritavale kortikosteroidile ja nende edasine ravi vajab spetsiaalset hoolitsust. Patsiendid peavad olema piisavalt stabiilses seisundis enne lisaks tavalisele süsteemse kortikosteroidi säilitusannusele suures annuses inhaleeritava kortikosteroidi manustamise alustamist kaks korda päevas. Ligikaudu 10 päeva pärast alustatakse süsteemse kortikosteroidi ärajätmist, vähendades järk-järgult päevast annust (näiteks 2,5 mg prednisolooni või selle ekvivalenti iga kuu) madalaima võimaliku tasemeni. On võimalik suukaudne kortikosteroid täielikult asendada inhaleeritava kortikosteroidiga.

### Manustamisviis

Inhaleerimiseks. Optimaalse ravivastuse saamiseks tuleb Giona Easyhaleri inhalatsioonipulbrit kasutada regulaarselt.

### **Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Tuleb tagada, et arst või apteeker juhendaks patsienti, kuidas inhalaatorit kasutada.

*Easyhaler* on sissehingatava õhuvooga töötav vahend. See tähendab, et kui patsient hingab sisse huuliku kaudu, liigub ravim sissehingatud õhu järgi hingamisteedesse.

Märkus. Oluline on patsienti juhendada, et

- Tuleb tähelepanelikult läbi lugeda inhalaatori pakendis patsiendi infolehel olev kasutusjuhend.
- Vahendit on soovitatav pärast laminaatkoti avamist hoida kaitseümbrises, et suurendada ravimi stabiilsust kasutamise ajal ja muuta inhalaator kasutuskindlamaks.
- Vahendit tuleb enne igat inhalatsiooni raputada ja täita.
- Patsient peab istudes või seistes huuliku kaudu tugevalt ja sügavalt sisse hingama, et optimaalne annus jõuaks kopsudesse.
- Mitte kunagi ei tohi hingata välja läbi huuliku, sest selle tulemuseks on manustatava annuse vähenemine. Kui nii peaks juhtuma, tuleb patsiendile öelda, et ta peab koputama huulikut selle pulbrist tühjendamiseks vastu lauda või kätt ja seejärel annustamist kordama.
- Vahendit ei tohi rohkem kui üks kord ilma pulbrit inhaleerimata täita. Kui nii peaks juhtuma, tuleb patsiendile öelda, et ta peab koputama huulikut selle pulbrist tühjendamiseks vastu lauda või kätt ja seejärel annustamist kordama.
- Alati pärast inhalaatori kasutamist peab huulikukaitse tagasi panema ja sulgema kaitseümbrise, et vältida juhuslikku vahendi täitmist (mille tulemuseks võib olla kas üleannustamine või alaannustamine järgmisel kasutamisel).
- Pärast ettenähtud annuse inhaleerimist peab suud veega loputama või hambaid pesema, et vähendada orofarüingealse kandidoosi ja hääle käheduse riski.
- Huulikut tuleb regulaarsete ajavahemike järel kuiva riidelapiga puhastada. Puhastamiseks ei tohi kunagi kasutada vett, sest pulber on niiskuse suhtes tundlik.
- Giona Easyhaler tuleb välja vahetada, kui loendaja jõuab nulli, seda isegi siis, kui vahendis on veel pulbrit.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus budesoniidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine (laktoos, mis sisaldab väikeses koguses piimavalku) suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Giona Easyhaler ei ole näidustatud ägeda düspnoe või *status asthmaticus*'e raviks. Neid seisundeid tuleb ravida inhaleeritavate kiiretoimeliste bronhodilataatoritega.

Patsiendid peavad olema teadlikud, et Giona Easyhaleri pulber on profülaktiline ravim ja seetõttu tuleb seda optimaalse kasu saavutamiseks tarvitada regulaarselt isegi siis, kui patsiendil ei ole sümptomeid. Kasutamist ei tohi järsult katkestada.

Patsientidel, kes on vajanud suurtes annustes nn esmaabi kortikosteroidide või pikaajalist ravi suurimas soovitatavas annuses inhaleeritavate kortikosteroididega, võib esineda samuti risk neerupealiste funktsiooni pärssumiseks. Nendel patsientidel võivad esineda neerupealiste puudulikkuse nähud ja sümptomid raske stressi korral. Seetõttu tuleb arvestada täiendava süsteemse kortikosteroidravi vajadusega stressi perioodidel või plaanilise operatsiooni ajal.

Patsiendid, kes on varem olnud sõltuvad suukaudsetest kortikosteroididest, võivad pikaajalise süsteemse kortikosteroidravi tulemusena kogeda neerupealiste funktsioonihäire sümptomeid. Pärast ravi lõpetamist suukaudsete kortikosteroididega võib taastumine võtta pikka aega ja seetõttu võib suukaudsetest steroididest sõltuvatel patsientidel, kes on üle viidud budesoniidile, esineda pikka aega neerupealiste koore funktsioonihäire risk. Sellistel juhtudel tuleb regulaarselt jälgida hüpotalamuse-hüpofüüsi-adrenokortikaaltelje (HPA) funktsiooni.

Ülemineku ajal suukaudselt ravilt inhaleeritavale budesoniidile võivad tekkida sümptomid, mida eelnevalt surus alla süsteemne ravi glükokortikosteroididega, näiteks allergilise rinidi, ekseemi, lihas- ja liigesvalu sümptomid. Nende seisundite raviks tuleb rakendada spetsiifilist kaasnevat ravi.

Mõnedel patsientidel võib esineda üldise enesetunde halvenemine süsteemsete kortikosteroidide ärajätmise ajal, hoolimata hingamisfunktsiooni säilimisest või isegi paranemisest. Selliseid patsiente tuleb julgustada ravi jätkama inhaleeritava budesoniidiga ning suukaudseid kortikosteroide ära jätma, välja arvatud juhul, kui esinevad kliinilised nähud, mis viitavad vastupidisele, näiteks nähud, mis võivad viidata neerupealiste puudulikkusele.

Nagu teiste inhaleeritavate ravimite puhul, võib esineda paradoksaalne bronhospasm, mis väljendub äkilises hingelduse suurenemises ja õhupuudustundes pärast annustamist. Paradoksaalne bronhospasm reageerib kiiretoimelisele inhaleeritavale bronhodilataatorile ja seda tuleb kohe ravida. Budesoniidi manustamine tuleb viivitamatult katkestada ja patsiendi seisundit hinnata, vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Kui hoolimata ravist tekib äge düspnoe, tuleb kasutada kiiretoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit ja kaaluda uut meditsiinilist hindamist. Kui hoolimata maksimaalsetest inhaleeritava kortikosteroidi annustest ei ole astmasümptomid adekvaatselt kontrolli all, võivad patsiendid vajada lühiajalist ravi süsteemsete kortikosteroididega. Sellisel juhul on vajalik säilitada ravi inhaleeritava kortikosteroidiga koos süsteemse raviga.

Võivad esineda inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel tarvitamisel. Nende toimete esinemise tõenäosus on palju väiksem kui suukaudsete kortikosteroidide puhul. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad Cushingi sündroom, Cushingile iseloomulikud sümptomid, neerupealise supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt, glaukoom ja harvem mitmed psühholoogilised või käitumuslikud häired sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel).

Seepärast on tähtis, et inhaleeritava kortikosteroidi annus tiitritaks kõige väiksema annuseni, mille juures säilib astma efektiivne kontroll.

#### *Nägemishäired*

Süsteemsete ja paiksete kortikosteroidide kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil esinevad sümptomid, nagu ähmane nägemine või muud nägemishäired, peab patsient pöörduma silmaarsti poole võimalike põhjuste teadasaamiseks, need võivad olla katarakt, glaukoom või harvikaigused, nt tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), millest on teatatud süsteemsete ja paiksete kortikosteroidide kasutamise järgselt.

Ravi ajal inhaleeritavate kortikosteroididega võib esineda suuõõne kandidiaasi. Et vähendada suuõõne kandidiaasi ja hääle käheduse tekkeriski, tuleb patsientidel soovitada loputada korralikult suud või pesta hambaid pärast igakordset inhaleeritava kortikosteroidi manustamist. Suuõõne kandidaas võib vajada sobivat antifungaalset ravi ja mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine (vt lõik 4.2).

Astma kliiniliste sümptomite ägenemise võib tingida äge hingamisteede bakteriaalne infektsioon ja võib osutada vajalikuks ravi sobivate antibiootikumidega. Sellistel patsientidel võib osutada vajalikuks inhaleeritava budesoniidiannuse suurendamine ja lühike ravikuur suukaudsete kortikosteroididega. Kiiresti toimivat inhaleeritavat bronhodilataatorit tuleb kasutada „päästeravimina” ägeda astma sümptomite leevendamiseks.

Aktiivse ja latentse kopsutuberkuloosiga patsiendid vajavad enne ravi alustamist Giona Easyhaleriga spetsiaalset hooldust ja piisavat spetsiifilist terapeutilist kontrolli. Samamoodi vajavad seen-, viirus- või muude hingamisteede nakkustega patsiendid tähelepanelikku jälgimist ja spetsiaalset hooldust ning nad peaksid kasutama Giona Easyhalerit ainult siis, kui nad saavad ka piisavat ravi nakkuse vastu.

Ülemäärase hingamisteede limasekretsiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks lühiajaline ravi suukaudsete kortikosteroididega.

Vähenenud maksafunktsioon mõjutab kortikosteroidide eritumist, põhjustades vähenenud eritumist ja süsteemse toime tugevnemist. Tulemuseks võivad olla süsteemsed toimed ja seepärast tuleb neil

patsientidel regulaarsete ajavahemike tagant jälgida hüpotalamuse-hüpofüüsi-adrenokortikaaltelje funktsiooni.

Samaaegset ravi ketokonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite või teiste tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida. Kui see ei ole võimalik, peab koostoimivate ravimite manustamise vaheline ajavahemik olema võimalikult pikk (vt lõik 4.5).

Harvaesineva kaasasündinud galaktoositalumatuses, laktaasidefitsiidiga või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit tarvitada.

Ravimi abiaine laktoos sisaldab väikeses koguses piimavalke ja võib seetõttu põhjustada allergilisi reaktsioone.

### Lapsed

On soovitatav, et pikaajalist ravi inhaleeritavate kortikosteroididega saavate laste pikkust regulaarselt jälgitaks. Kui kasv aeglustub, tuleb ravi üle vaadata eesmärgiga vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annust võimalusel kõige väiksema annuseni, mille juures säilib efektiivne kontroll astma üle. Lisaks tuleb kaaluda patsiendi suunamist lastepulmonoloogi juurde.

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

Budesoniidi metabolism on põhiliselt vahendatud CYP3A4 poolt. Selle ensüümi inhibiitorid, nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, nelfinaviir, tsüklosporiin, etinüülestradiool, kobitsistaat ja troleandomütsiin, võivad seega tugevdada budesoniidi süsteemset toimet mitmeid kordi (vt lõik 4.4).

See on kliiniliselt väheoluline lühiajalise ravi (1...2 nädalat) puhul, kuid tuleb võtta arvesse kui ravi on pikaajaline.

Samaaegne ravi koos kobitsistaati sisaldavate ravimitega eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

Kuna puuduvad andmed annustamis soovitude kohta, tuleb vältida nende ravimite samaaegset kasutamist. Kui see ei ole võimalik, peab inhibiitori ja budesoniidi manustamise vahele jääv aeg olema nii pikk kui võimalik ja vajadusel kaaluda ka budesoniidi annuse vähendamist.

Piiratud andmed suures annuses inhaleeritava budesoniidi koostoime kohta näitavad, et plasmataase võib tõusta oluliselt (keskmiselt neljakordselt), kui itrakonasooli annuses 200 mg üks kord ööpäevas manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi üksikannuses). Kortikosteroidide suurenenud plasmataaset ja tugevnenud toimet on täheldatud naistel, kes saavad östrogeen- ja steroidkontratseptiivravi, kuid toimeid ei ole täheldatud budesoniidi ja madalaannuseliste suukaudsete kontratseptiivide samaaegsel kasutamisel.

Neerupealiste funktsiooni pärssumise tõttu võib ACTH stimulatsiooni test hüpotalamuse puudulikkuse diagnoosimisel anda valesid tulemusi (madalad väärtused).

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

### Rasedus

Enamuses prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute tulemustes ja ülemaailmsetes turuletulekujärgsetes andmetes ei ole suudetud tuvastada raseduse ajal inhaleeritavast budesoniidist tulenevaid suurenenud kõrvaltoimete riske lootele ja vastasündinule. Nii lootele kui emale on oluline hoida astma kogu raseduse ajal adekvaatse raviga kontrolli all. Sarnaselt teiste ravimite kasutamisele raseduse ajal, tuleb budesoniidi kasutamisel kaaluda ravi eeldatavat kasu emale ning võimalikke riske lootele. Tuleb kasutada budesoniidi väikseimat toimivat annust, mis on vajalik adekvaatse kontrolli säilitamiseks astma üle.

Loomkatsetes on näidatud, et glükokortikosteroidid põhjustavad väärenguid (vt lõik 5.3). See ei ole tõenäoliselt oluline inimeste jaoks, kes kasutavad soovitatavaid annuseid.

Loomkatsetes on samuti leitud, et ülemäärased prenataalsed glükokortikoidid suurendavad emakasisese kasvupeetuse, täiskasvanute kardiovaskulaarsete haiguste ja glükokortikoidretseptorite tiheduse püsivate muutuste, neuromediaatorite ainevahetuse muutuste ja käitumise muutuste riski kokkupuutumisel teratogeenselt väiksemate annustega.

#### Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Terapeutilistes annustes ei ole siiski ette näha mingit mõju rinnapiima saavatele imikutele. Budesoniidi võib kasutada imetamise ajal.

Säilitusravi inhaleeritava budesoniidiga (200 või 400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) astmat põdevatel imetavatel emadel annab rinnapiimatoidul olevatele imikutele ebaolulise süsteemse toime.

Farmakokineetilises uuringus oli ligikaudne ööpäevane annus imikutele 0,3% ema ööpäevasest annusest mõlema tugevuse korral, keskmine plasmakontsentratsioon imikutel hinnati keskmiselt 1/600 ema vereplasma tasemest, arvestades imiku täielikku suukaudset biosaadavust. Budesoniidi kontsentratsioonid imikute plasmaproovides jäid kõik alla mõõdetavate piiride.

Inhaleeritava budesoniidi andmete põhjal ja arvestades budesoniidi lineaarseid farmakokineetilisi omadusi terapeutilise annuse vahemikus, on pärast nasaalset, inhaleeritavat, suukaudset ja rektaalset budesoniidi terapeutiliste annuste manustamist toime rinnapiimatoidul olevale imikule väga väike.

Inhaleeritavat budesoniidi võib imetavatele naistele manustada ainult siis, kui oodatav kasu emale on suurem kui ükskõik millised potentsiaalsed riskid lapsele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravim ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Võimalikud kõrvaltoimed on alltoodud tabelis loetletud vastavalt esinemissagedusele organsüsteemide kaupa.

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	orofarüingeaalne kandidiaas				
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkusreaktsioonid (sh nahalööve, kontaktdermatiit, nõgestõbi, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon)		

Endokriin-süsteemi häired			hüpokortitsism, hüperkortitsism, süsteemsete kortikosteroidide toimete nähud ja sümptomid, sh neerupealiste supressioon ja kasvupeetus*		
Psühhiaatrilised häired		ärevus**, depressioon**	muutused käitumises (eelkõige lastel), rahutus, närvilisus		psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, agressiivsus, ärritatus, psühhoos
Silma kahjustused		katarakt***, ähmane nägemine (vt ka lõik 4.4)		glaukoom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	köha, kurguärritus		hääle kähedus, düsfoonia, bronhospasm (vt lõik 4.4)		
Seedetrakti häired	neelamis-raskused				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			pruuritus, erüteem, sinikad		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihasspasmid		luutiheduse vähenemine	
Närvisüsteemi häired		treemor			

Ravi inhaleeritava budesoniidiga võib põhjustada orofaarünksi *Candida*-infektsiooni. Kogemused on näidanud, et *Candida*-infektsioon esineb harvem siis, kui inhaleerida enne sööki ja/või siis, kui suud pärast inhalatsiooni loputada. Enamikul juhtudel allub see seisund paiksele seenevastasele ravile, katkestamata samaaegset ravi inhaleeritava budesoniidiga.

Üksikjuhtudel võivad inhaleeritavate glükokortikosteroidide manustamisel esineda glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete nähud ja sümptomid, mis ilmselt sõltuvad annusest, ekspositsiooniajast, samaaegsest ja eelnevast kokupuutest kortikosteroididega ning individuaalsest tundlikkusest. Nende hulka võivad kuuluda neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom ning vastuvõtlikkus nakkushaiguste suhtes. Võib halveneda stressiga kohanemise võime. Kirjeldatud süsteemsete toimete esinemise tõenäosus inhaleeritava budesoniidiga on siiski palju väiksem kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel.

#### **\*Lapsed**

Kasvupeetuse riski tõttu lastel tuleb jälgida kasvu vastavalt lõigus 4.4 kirjeldatule.

\*\*Ühendati inhaleeritavat budesoniidi saanud 13 119 patsiendi ja platseebot saanud 7278 patsiendi kliiniliste uuringute andmed. Ärevuse esinemissagedus oli inhaleeritava budesoniidi grupis 0,52% ja platseebo grupis 0,63%; depressiooni esines inhaleeritava budesoniidi grupis 0,67% ja platseebo grupis 1,15%.

\*\*\*Platseebokontrolliga uuringutes teatati kataraktist aeg-ajalt ka platseebogrupis.

### 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**

### Üleannustamise sümptomid

Budesoniidi äge toksilisus on väike. Krooniline kasutamine ülemäärastes annustes võib põhjustada glükokortikosteroidide süsteemseid toimeid, nagu suurenenud vastuvõtlikkus nakkushaigustele, hüperkortitsism ja neerupealiste supressioon. Võib tekkida neerupealiste koore atroofia ja halveneda stressiga kohanemise võime.

### Üleannustamise ravi

Äge üleannustamine, isegi ülisuurte annuste puhul, ei arvata olevat kliiniline probleem. Ravi inhaleeritava budesoniidiga tuleb jätkata soovitatavates annustes. Hüpotalamuse-hüpofüüsi-adrenokortikaaltelje funktsioon taastub mõne päevaga.

Stressisituatsioonides võib osutada vajalikuks ettevaatusabinõuna manustada kortikosteroide (nt suurtes annustes hüdrokortisoon). Neerupealiste koore atroofiaga patsiente peetakse steroididest sõltuvateks ja nad peavad saama adekvaatset säilitusravi süsteemse kortikosteroidiga kuni seisundi stabiliseerumiseni.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: glükokortikoidid.

ATC-kood: R03BA02.

Budesoniid on glükokortikosteroid, millel on tugev lokaalne põletikuvastane toime.

#### **Lokaalne põletikuvastane toime**

Glükokortikosteroidide täpne toimemehhanism astma ravis ei ole teada. Tõenäoliselt on olulised põletikuvastased toimed, nagu põletikumediaatori vabanemise inhibeerimine ja tsütokiini vahendatud immuunvastuse inhibeerimine.

#### **Toime algus**

Kopsufunktsiooni paranemine saavutatakse mõne tunni jooksul pärast ühekordset suukaudset budesoniidi annuse inhaleerimist pulberinhalaatorist. Pärast suukaudu inhaleeritava pulberinhalaatori kasutamist raviks paraneb kopsufunktsioon 2 päeva jooksul, kuigi maksimaalse toime saavutamiseks võib kuluda enam kui 4 nädalat.

#### **Hingamisteede reaktiivsus**

On näidatud, et budesoniid vähendab hüperreaktiivsetel patsientidel ka hingamisteede reaktiivsust histamiinile ja metakoliinile.

#### **Füüsilisest koormusest tingitud astma**

Budesoniidi on efektiivselt kasutatud füüsilisest koormusest tingitud astma ennetamiseks.

#### **Hüpotalamuse-hüpofüüsi-adrenokortikaaltelje (HPA) funktsioon**

Uuring tervetel vabatahtlikel Giona Easyhaler`iga on näidanud annusest sõltuvat toimet kortisooli sisalduse tasemele plasmas ja uriinis. AKTH testid näitavad, et budesoniidi kasutamisel soovitatud annustes on väiksem toime adrenaalfunktsioonile kui 10 mg prednisoloonil.

### Lapsed



Pikaajalised uuringud (piiratud andmetel) viitavad, et enamik inhaleeritud budesoniidiga ravitud lapsi ja noorukeid saavutavad oma tegeliku täiskasvanuea kasvu. Siiski on täheldatud esialgset väikest, kuid mõeldavat kasvupeetust (ligikaudu 1cm). See ilmneb enamasti esimesel raviaastal (vt lõik 4.4).

157-l 5...16-aastaselt lapsel, keda oli 3 kuni 6 aasta jooksul ravitud keskmise ööpäevase annusega 504 mikrogrammi, teostati pilulamp-uuring. Leide võrreldi 111 vanuselt sarnase astmaatilise lapsega. Inhaleeritav budesoniid ei olnud seotud tagumise subkapsulaarse katarakti esinemise sagenemisega.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Giona Easyhaleri aktiivsus on põhjustatud toimeaine budesoniidi poolt, mis esineb kahe epimeeri (22R ja 22S) seguna. Glükokortikoidretseptori afiinsuse uuringutes on vorm 22R kaks korda aktiivsem kui epimeer 22S. Need kaks budesoniidi vormi ei muutu teineteiseks. Terminaalne poolväärtusaeg on mõlema epimeeri jaoks sama (2...3 tundi). Astmaatilistel patsientidel jõuab Easyhalerist kopsudesse ligikaudu 15...25% inhaleeritud budesoniidi annusest. Kõige suurem inhaleeritud annuse fraktsioon peatub orofaarünnis ja neelatakse alla, kui suud ei loputata.

### Imendumine

Pärast budesoniidi suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 1...2 tunniga ja absoluutne süsteemne saadavus on 6...13%. Plasmas on 85...95% budesoniidist seotud valkudega. Pärast inhaleerimist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 minuti pärast. Enamus kopsu manustatud budesoniidist imendub süsteemselt.

### Jaotumine

Budesoniidi jaotusruumala on ligikaudu 3 l/kg. Seondumine plasmavalkudega on keskmiselt 85...90%.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Budesoniid elimineeritakse peamiselt metabolismi teel. Budesoniid metaboliseeritakse kiiresti ja ulatuslikult maksas tsütokroom P4503A4 kaudu kaheks peamiseks metaboliidiks. Nende metaboliitide *in vitro* glükokortikoidne aktiivsus on alla 1% algse aine omast. Inimese kopsu- ja seerumipreparaatides on leitud ebaolulist metaboolset aktiivsust. Budesoniid eritub uriini ja roojaga konjugeeritud ning mittekonjugeeritud metaboliitidena.

### Lineaarsus

Budesoniidi kineetika on kliiniliselt olulistest annustest annusega proportsionaalne.

### Lapsed

4...6-aastaselt astmaatilistel lastel on budesoniidi süsteemne kliirens ligikaudu 0,5 l/min. Lastel on ligikaudu 50% suurem kliirens kehakaalu kohta kui täiskasvanutel. Budesoniidi inhaleerimisjärgne terminaalne poolväärtusaeg on astmaatilistel lastel ligikaudu 2,3 tundi. See on ligikaudu võrdne sama näitajaga täiskasvanutel.

### Patsientide erirühmad

Budesoniidi ekspositsioon võib maksahaigusega patsientidel olla suurenenud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud budesoniidiga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud loomadega on näidanud, et glükokortikosteroidid nagu budesoniid põhjustavad vääraarenguid (suulaelõhe, skeleti vääraarengud). Samasuguseid toimeid inimestel peetakse siiski ebatõenäolisteks kui kasutatakse soovitatud annuseid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat (mis sisaldab väikest kogust piimavalku).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügiks pakitud ravimpreparaadi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast laminaatkoti esmakordset avamist: 6 kuud. Hoida temperatuuril kuni 30 °C, niiskuse eest kaitstult.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

#### Pakituna müügiks

Hoida originaalpakendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

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

Mitmeannuseline pulberinhalaator koosneb seitsmest plastikosast ja roostevabast terasest vedrust. Inhalaatori plastikmaterjalid on: polüestrist kattedekork, LDPE-st pulbri kambri kate, polükarbonaadist pulbri kamber, atsetaalist mõõtesilinder ja loendurratas, stüreenbutadieenist huulik, polüpropüleenist tolmukaitse. Kaitseümbrise plastikmaterjalid on polüpropüleen ja termoplastiline elastomeer. Inhalaator paikneb lamineeritud kotis (PET, Al ja PE) ja on pakitud koos kaitseümbrise või ilma selleta kartongkarpi.

#### Pakendid

Giona Easyhaler 100 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber:

- 200 annust + kaitseümbris,
- 200 annust,
- 2 x 200 annust,
- 600 annust (3 x 200 annust)

Giona Easyhaler 200 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber:

- 120 annust
- 200 annust + kaitseümbris,
- 200 annust,
- 2 x 200 annust,
- 600 annust (3 x 200annust).

Giona Easyhaler 400 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber:

- 100 annust + kaitseümbris,
- 100 annust,
- 2x100 annust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FIN-02200 Espoo  
Soome Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Giona Easyhaler, 100 mikrogrammi/annuses: 486305  
Giona Easyhaler, 200 mikrogrammi/annuses: 486205  
Giona Easyhaler, 400 mikrogrammi/annuses: 486505

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.12.2007

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2017