

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide EG 0,25 mg/ml vernevelsuspensie
Budesonide EG 0,5 mg/ml vernevelsuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Budesonide EG 0,25 mg/ml vernevelsuspensie
Elke ampul van 2 ml bevat 0,5 mg budesonide.

Budesonide EG 0,5 mg/ml vernevelsuspensie
Elke ampul van 2 ml bevat 1 mg budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vernevelsuspensie.
Witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Budesonide EG wordt gebruikt voor de behandeling van longziekten waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig is, bijv.

- astma, wanneer het gebruik van een drukgedreven inhalator of een inhalator met droog poeder niet geschikt is.
- verergering van chronische obstructieve longziekte (COPD) als alternatief voor orale corticosteroiden.
- zeer ernstige pseudokroep (laryngitis subglottica) tijdens een ziekenhuisopname.

Budesonide EG is NIET aangewezen voor het verlichten van een acute astma-aanval of status asthmaticus en apneu.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Astma

De dosering van Budesonide EG dient te worden aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt. De dosis dient te worden verlaagd tot het minimum nodig om astma goed onder controle te houden. De dagelijkse dosis dient in twee toedieningen per dag te worden verdeeld (één 's morgens en één 's avonds). Indien geen adequate werkzaamheid wordt bereikt, kan de dagelijkse dosis in 3 of 4 enkelvoudige toedieningen worden verdeeld.

Wanneer een verhoogd therapeutische effect gewenst is, vooral bij patiënten zonder ernstige mucussecretie in de luchtwegen, wordt een toename van de dosis Budesonide EG aanbevolen, eerder dan een gecombineerde behandeling met orale corticosteroiden, wegens het lagere risico op systemische effecten.

Opstarten van de therapie

Wanneer de behandeling wordt opgestart tijdens perioden van ernstige astma en wanneer orale glucocorticosteroiden worden verminderd of stopgezet, wordt de aanvangsdosis van budesonide aanbevolen zoals aangeduid in onderstaande tabel.

Onderhoud

De onderhoudsdosis dient te worden bepaald afhankelijk van het individu en dient de laagste dosis te zijn die nodig is opdat de patiënt vrij van symptomen zou zijn. Budesonide EG is bestemd voor de langetermijnbehandeling van astma.

Maximumdosis per dag

De maximumdosis per dag (2 mg budesonide) voor zuigelingen vanaf 6 maanden en kinderen jonger dan 12 jaar mag enkel overwogen worden bij kinderen met ernstige astma gedurende beperkte perioden.

De aanbevolen dosering is:

Tabel 1

	Aanvangsdosis	Onderhoudsdosis	Maximumdosis per dag
Zuigelingen (leeftijd 6 maanden tot 23 maanden) en Kinderen (leeftijd 2 jaar tot 11 jaar)	0,5 – 1 mg budesonide tweemaal per dag	0,25 – 0,5 mg budesonide tweemaal per dag	2 mg budesonide
Adolescenten (leeftijd 12 tot 17 jaar) en Volwassenen	1 – 2 mg budesonide tweemaal per dag	0,5 – 1 mg budesonide tweemaal per dag	4 mg budesonide

Tabel 2 Volume tot Dosiratio Budesonide EG

Volume van Budesonide EG 0,25 mg/ml vernevelsuspensie	Dosis in mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Volume van Budesonide EG 0,5 mg/ml vernevelsuspensie	Dosis in mg
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

Patiënten die een onderhoudsbehandeling met orale glucocorticosteroiden krijgen

Met Budesonide EG is het mogelijk de dosis orale glucocorticosteroiden te vervangen of significant te verminderen, terwijl de astma toch onder controle blijft. Wanneer de overschakeling van orale steroïden naar Budesonide EG wordt gestart, dient de patiënt in een relatief stabiele fase te verkeren. Een hoge dosis Budesonide EG dient dan te worden gegeven in combinatie met de eerder gebruikte orale dosis steroïden gedurende ongeveer 10 dagen. Vervolgens dient de dosis orale steroïden geleidelijk aan te worden verminderd (met bijvoorbeeld elke maand 2,5 mg prednisolon of het equivalent ervan) tot het laagst mogelijke niveau. In veel gevallen is het mogelijk het orale steroïde volledig te vervangen door Budesonide EG. Voor meer informatie over de ontwenning van orale corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

Pseudokroep

Bij zuigelingen en kinderen met pseudokroep is de gebruikelijke dosering 2 mg budesonide. Deze dosis wordt als een enkele dosis toegediend of als twee toedieningen van 1 mg met een tussentijd van 30 minuten. Deze toediening kan elke 12 uur worden herhaald gedurende maximum 36 uur of tot er een klinische verbetering optreedt.

COPD

Patiënten die lijden aan verergeringen van COPD dienen met dagelijkse doses van 1-2 mg budesonide te worden behandeld. De behandeling dient te worden verdeeld in 2 enkelvoudige toedieningen met een interval van 12 uur tot er een klinische verbetering optreedt.

Voor doses die niet realiseerbaar/uitvoerbaar zijn met deze sterkte staan andere sterktes van dit geneesmiddel ter beschikking.

Wijze van toediening

Inhalatie

Instructies voor het correcte gebruik van Budesonide EG

Om de Budesonide EG vernevelsuspensie te inhaleren is een inhalatiesysteem met vernevelaar en een compressor vereist. Budesonide EG dient te worden toegediend via de straalvernevelaar (PARI LC PLUS) en de compressor (PARI Boy SX) uitgerust met mondstuk of aangepast gezichtsmasker (PARI Baby masker met PARI Baby hoekstuk). De vernevelaar dient te worden verbonden met een luchtcompressor met een luchtstroom van 6-8 l/min, en het vulvolume moet 2-6 ml zijn. De duur van de verneveling en de dosis die wordt afgeleverd hangen af van het ademhalingspatroon en het vulvolume.

Er is geen informatie beschikbaar over de longinhalatie en afzettingen bij gebruik van vernevelsystemen die niet werden onderzocht in het ontwikkelingsprogramma; het gebruik van een alternatief vernevelsysteem dat niet is getest, kan de afzetting van de werkzame stof in de longen veranderen, wat op zijn beurt de werkzaamheid en veiligheid van het product kan veranderen waardoor een dosisaanpassing nodig kan worden.

De ampul moet van de strip worden gescheurd, 30 seconden goed worden geschud en worden geopend door het vleugellipje eraf te draaien. De inhoud van de ampul moet zachtjes in het reservoir van de vernevelaar worden geknepen. De lege ampul moet worden weggegooid en het bovenste gedeelte van het reservoir van de vernevelaar terug worden geplaatst.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

Alle ongebruikte suspensie dient onmiddellijk te worden weggegooid.

De patiënt dient instructies te krijgen over het correcte gebruik van Budesonide EG. Kinderen mogen Budesonide EG enkel gebruiken onder toezicht van een volwassene.

Het is belangrijk dat de patiënt de instructie krijgt

- zorgvuldig de aanwijzingen voor gebruik van het vernevelsysteem te lezen, die samen bij elke vernevelaar in de verpakking zitten.
- dat ultrasone vernevelaars niet geschikt zijn voor de toediening van Budesonide EG en daarom niet mogen worden gebruikt.
- Om het risico op orofaryngeale Candida-infectie te beperken tot een minimum, dient de patiënt na de inhalatie zijn mond te spoelen met water en de vernevelaar te gebruiken voor de maaltijden.
- na gebruik van het gezichtsmasker de huid van het gezicht te wassen met water om huidirritatie van het gezicht te voorkomen.
- de vernevelaar op een correcte manier te reinigen en te onderhouden volgens de instructies van de fabrikant.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Budesonide is niet geschikt voor de snelle verlichting van acute astmacrisissen, waarvoor een inhalatie van bronchodilatoren met korte werkingsduur vereist is.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en bij patiënten met schimmel- of virale infecties van de luchtwegen.

Patiënten die niet afhankelijk zijn van steroïden: Een therapeutisch effect wordt gewoonlijk bereikt binnen 10 dagen. Bij patiënten met overmatige mucussecretie in de bronchiën, kan in het begin een kortdurende (ongeveer 2 weken) bijkomende behandeling met orale corticosteroïden gegeven worden. Na de kuur met het orale geneesmiddel, zou een behandeling met alleen Budesonide EG voldoende moeten zijn.

Patiënten die afhankelijk zijn van steroïden: Wanneer de overschakeling van orale corticosteroïden naar een behandeling met Budesonide EG wordt gestart, dient de patiënt in een relatief stabiele fase te verkeren. Budesonide EG dient dan te worden gegeven in combinatie met de eerder gebruikte orale dosis steroïden gedurende ongeveer 10 dagen.

Vervolgens dient de dosis orale steroïden geleidelijk aan te worden verminderd (met bijvoorbeeld elke maand 2,5 mg prednisolon of het equivalent ervan) tot het laagst mogelijke niveau. In veel gevallen is het mogelijk de orale corticosteroïden volledig te vervangen door Budesonide EG.

Tijdens de overschakeling van orale therapie naar Budesonide EG, zal men een algemeen verminderd effect van de systemische corticosteroïden merken, wat kan resulteren in het optreden van allergische of artritisymptomen zoals rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn. Voor deze aandoeningen dient een specifieke behandeling te worden opgestart. Een algemeen ontoereikend effect van de glucocorticosteroïden dient te worden vermoed indien in zeldzame gevallen symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden. In deze gevallen is soms een tijdelijke toename van de dosis orale glucocorticosteroïden nodig.

Zoals met andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, wat zich uit in plotseling piepende ademhaling na toediening. Als dit optreedt, dient de behandeling met geïnhaleerde budesonide onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt te worden geëvalueerd en een alternatieve therapie te worden ingezet, indien nodig.

Patiënten die een dringende behandeling met hoge doses corticosteroïden of een langdurige behandeling aan de hoogste aanbevolen dosis van inhalatiecorticosteroïden nodig hebben, kunnen ook een risico hebben op een verminderde bijnierfunctie. Deze patiënten kunnen tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie vertonen wanneer ze blootgesteld zijn aan zware stress. Een bijkomende behandeling met systemische corticosteroïden moet worden overwogen tijdens perioden van stress of een electieve chirurgische ingreep.

Systemische effecten kunnen optreden met om het even welke inhalatiecorticosteroïden, vooral aan hoge doses voorgeschreven gedurende lange perioden. De kans dat deze effecten optreden is veel minder groot met inhalatiebehandeling dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, cushingachtige kenmerken, bijnierschorsuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en, zeldzamer, een verscheidenheid aan psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de dosis inhalatiecorticosteroïden getitreerd wordt naar de laagste dosis die astma efficiënt onder controle houdt.

Een verminderde leverfunctie heeft invloed op de eliminatie van corticosteroïden, waardoor de eliminatiesnelheid verlaagt en de systemische blootstelling verhoogt. Hoe rekening met mogelijke systemische bijwerkingen.

De plasmaklaring na een intraveneuze dosis van budesonide was echter vergelijkbaar tussen cirrotische patiënten en gezonde personen. Na orale inname was de systemische beschikbaarheid van budesonide toegenomen door een gecompromitteerde leverfunctie als gevolg van een verminderd first pass metabolisme. De klinische relevantie hiervan voor de behandeling met Budesonide EG is niet gekend,

aangezien er geen gegevens bestaan voor geïnhaleerde budesonide, maar verhoogde plasmaconcentraties en dus een toegenomen risico op systemische bijwerkingen kan worden verwacht.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, bijv. itraconazol, ketoconazol, hiv-proteaseremmers en producten die cobicistat bevatten, het risico op systemische corticosteroïdengerelateerde bijwerkingen zal verhogen. Tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische corticosteroïdengerelateerde bijwerkingen, in welke gevallen de patiënten dienen te worden opgevolgd, dient de combinatie te worden vermeden. Als dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn. Een dosisverlaging van budesonide dient eveneens te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Tijdens de therapie met inhalatiecorticosteroïden kan orale candidiasis optreden. Deze infectie kan een behandeling met aangepaste antischimmeltherapie nodig maken en bij sommige patiënten kan het nodig zijn de behandeling te staken (zie ook rubriek 4.2).

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, werd waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit werd niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klassenverschillen tussen inhalatiecorticosteroïdproducten wat de omvang van het risico op pneumonie betreft.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, aangezien de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstige COPD.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien de patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder mogelijk cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die werden gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Pediatrische patiënten

Invloed op de groei

Een regelmatige controle van de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden wordt aanbevolen. Als de groei vertraagd is dient de therapie opnieuw geëvalueerd te worden met als doel de dosis inhalatiecorticosteroïden te verlagen, indien nodig, tot de laagste dosis waarbij astma doeltreffend onder controle gehouden wordt. De voordelen van de corticosteroïdbehandeling en de mogelijke risico's op onderdrukking van de groei dienen zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen. Bovendien dient men eraan te denken de patiënt te verwijzen naar een luchtwegspecialist voor kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Budesonide wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Remmers van dit enzym, bijv. ketoconazol en itraconazol, troleandomycine, hiv-proteaseremmers en producten die cobicistat bevatten kunnen daarom de systemische blootstelling aan budesonide verhogen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van een dosisaanbeveling, dient de combinatie te worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient ook een verlaging van de dosis budesonide te worden overwogen.

De beperkte gegevens over deze interactie voor een hoge dosis geïnhaleerde budesonide geven aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerde budesonide (een enkele dosis van 1.000 microgram).

Verhoogde plasmaspiegels en een verbeterde werking van corticosteroïden werden waargenomen bij vrouwen die ook behandeld werden met oestrogenen en contraceptieve steroïden, maar bij gelijktijdig gebruik van budesonide en orale combinatie-anticonceptiemiddelen met een lage dosis werd dit effect niet waargenomen.

Omdat de bijnierschorsfunctie onderdrukt kan worden, zou een ACTH-stimulatietest voor de diagnostisering van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten kunnen geven (lage waarden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over ongeveer 2000 blootgestelde zwangerschappen duiden niet op een verhoogd teratogeen risico geassocieerd met het gebruik van geïnhaleerde budesonide. Uit dieronderzoek is gebleken dat glucocorticosteroïden misvormingen induceren (zie rubriek 5.3). Het is weinig waarschijnlijk dat dit relevant is voor de mens met de aanbevolen doses.

Uit dieronderzoek is bovendien gebleken dat een overmaat aan glucocorticoiden voorafgaand aan de geboorte bij blootstellingen aan minder dan de teratogene doses, een verhoogd risico geeft op een intra-uteriene groeivertraging, hart- en vaataandoeningen op volwassenen leeftijd en permanente veranderingen in de dichtheid van glucocorticoidreceptoren, de omzetsnelheid van neurotransmitters en het gedrag.

De toediening van budesonide tijdens de zwangerschap vereist dat de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Indien budesonide echter in therapeutische doses wordt gebruikt, zijn geen effecten op de zuigeling te verwachten. Budesonide kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerde budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven, resulteert in een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij zuigelingen.

In een farmacokinetisch onderzoek was de geschatte inname van een zuigeling 0,3 % van de dagelijkse dosering bij de moeder op alle dosisniveaus, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij zuigelingen werd geschat 1/600-ste te zijn van de concentraties waargenomen in het plasma bij de moeder, waarbij een volledige orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling werd verondersteld. De budesonideconcentraties in de plasmamonsters van zuigelingen waren allemaal beneden de detectiegrens.

Op basis van gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide lineaire farmacokinetische eigenschappen vertoont binnen de therapeutische doseringsintervallen na nasale, geïnhaleerde, orale en rectale toedieningen van therapeutische budesonidedoses, wordt blootstelling aan de zuigeling verondersteld laag te zijn.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van budesonide op de vruchtbaarheid bij mensen. De vruchtbaarheid was niet aangetast na behandeling met budesonide in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Budesonide EG heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 3 worden opgesomd volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen van de geneesmiddelen geklasseerd volgens frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst. De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van de bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De waarschijnlijkheid dat er bijwerkingen optreden, kan gerelateerd zijn aan de leeftijd, nierfunctie en conditie van de patiënt.

Tabel 3 Bijwerkingen

Systeem/Orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candidiasis Pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Directe en uitgestelde overgevoeligheidsreacties*, waaronder rash, contactdermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zelden	Tekenen en symptomen van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder bijniersuppressie en groeivertraging**
Psychische stoornissen	Zelden	Psychomotorische hyperactiviteit Agressie Gedragsveranderingen Rusteloosheid Nervositeit (hoofdzakelijk bij kinderen)
	Soms	Angst Depressie
	Niet bekend	Slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor***
Oogaandoeningen	Soms	Cataract Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Niet bekend	Glaucoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest Heesheid**** Keelirritatie
	Zelden	Bronchospasme

		Dysfonie*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierspasmen Osteoporose (bij langdurig gebruik)

* zie hieronder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen; irritatie van de gezichtshuid”

** zie hieronder “Pediatrie patiënten”

*** gebaseerd op de frequentie gerapporteerd in klinische studies

**** zelden bij kinderen

Tekenen of symptomen van systemische bijwerkingen van glucocorticosteroïden kunnen zich occasioneel voordoen met inhalatiecorticosteroïden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, de blootstellingstijd, de gelijktijdige en vroegere blootstelling aan corticosteroïden en de individuele gevoeligheid (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Orofaryngeale candida-infecties zijn het gevolg van medicatieafzetting. Het risico hierop wordt geminimaliseerd door de patiënt te adviseren na elke dosis de mond te spoelen met water en de vernevelaar te gebruiken voor de maaltijden.

Zoals bij andere soorten inhalatietherapie kunnen in zeer zeldzame gevallen paradoxale bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4).

Na gebruik van een vernevelaar met een gezichtsmasker trad in sommige gevallen als voorbeeld van een overgevoeligheidsreactie irritatie van de gezichtshuid op. Om irritatie te voorkomen dient de gezichtshuid na gebruik van het gezichtsmasker met water te worden gewassen.

In placebogecontroleerde studies werd eveneens soms cataract gerapporteerd in de placebogroep.

Klinische studies met 13.119 patiënten die geïnhalerde budesonide kregen en 7.278 patiënten die placebo kregen werden samengevoegd. De frequentie van angst was 0,52 % voor geïnhalerde budesonide en 0,63 % voor placebo, de frequentie van depressie was 0,67 % voor geïnhalerde budesonide en 1,15 % voor placebo.

Er bestaat een verhoogd risico op pneumonie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde COPD die beginnen met de behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Een gewogen beoordeling van 8 verzamelde klinische studies met 4.643 COPD-patiënten die waren behandeld met budesonide en 3.643 patiënten die gerandomiseerd waren voor een behandeling van niet-inhalatiecorticosteroïden liet echter geen verhoogd risico op pneumonie zien. De resultaten van de eerste 7 van deze 8 onderzoeken werden als meta-analyse gepubliceerd.

Pediatrie patiënten

Vanwege het risico van groeivertraging bij de pediatrie patiënten, dient de groei te worden opgevolgd zoals beschreven in rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Zelfs in overmatige doses verwacht men niet dat een acute overdosering met budesonide van klinische betekenis is. Acute toxiciteit met budesonide is niet gekend. In geval van een acute overdosering kan een suppressie van de functie van de hypofyso-hypothalamo-corticosurrenale as voorkomen. In geval van een chronische overdosering is atrofie van de bijnierschors mogelijk. Tekens van effecten van glucocorticoïden kunnen gedetecteerd worden. Stressadaptatie kan verminderd zijn.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifieke dringende behandeling nodig in geval van een acute overdosering. Indien de inhalatietherapie met Budesonide EG wordt voortgezet in de aanbevolen dosis, zou de normale functie van de hypofyso-hypothalamo-corticosurrenale as moeten worden bereikt binnen de 1 à 2 dagen.

In stress-situaties kan een “corticosteroïdbescherming”, bijv. de toediening van een hoge dosis hydrocortisone, nodig zijn.

In geval van atrofie van de bijnierschors dient de patiënt als steroïdafhankelijk te worden beschouwd en dient de onderhoudsdosis van een systemische corticosteroïde te worden toegediend.

Budesonide EG bevat 0,1 mg/ml dinatriumedetaat waarvan werd aangetoond dat het bronchoconstrictie veroorzaakt aan doses hoger dan 1,2 mg/ml.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhaleermiddelen, glucocorticoïden.

ATC-code: R03BA02.

Werkingsmechanisme

Budesonide is een glucocorticosteroïde met een krachtig plaatselijk corticosteroïdaal effect en oefent een anti-inflammatoire, antiallergische, anti-exudatieve en anti-oedemateuze activiteit uit met een lagere incidentie en ernst van bijwerkingen dan die gezien met orale corticosteroïden. Als gevolg van deze eigenschappen kunnen de volgende effecten op de longen worden bereikt:

1. Remming van de vorming, retentie en afgifte van mediators van mastcellen, basofielen en macrofagen.
2. Vermindering van de overreactie van het bronchiaal stelsel op exogene stimuli.
3. Vermindering van de cholinerge stimuli, leidend tot een vermindering van de secretieproductie.
4. Vermindering van de doorlatendheid van het epitheliale en endotheliale membraan.
5. Vermindering van inflammatoire symptomen (oedeem, cellulair infiltratie).
6. Verhoogde werkzaamheid van de bèta-2-sympathomimetica (tolerant effect).

De inductie van specifieke eiwitten, bijv. macrocortine, wordt beschouwd als een specifiek werkingsmechanisme van budesonide. De biosynthese van deze proteïnen neemt wat tijd in beslag, wat het uitgestelde optreden van een volledige werkzaamheid van budesonide verklaart.

Macrocortine interageert door remming van fosfolipase A2 met dit arachidonzuurmetabolisme en verhindert de synthese van inflammatoire mediators, zoals leukotriënen.

Over het algemeen worden zelfs bij langdurig gebruik geen klinisch relevante systemische bijwerkingen verwacht door het snelle metabolisme van onbedoeld ingenomen of geïnfundeerde budesonide in de lever.

Aτροφie van de bronchiale mucosa werd niet waargenomen bij langdurig gebruik.

Topisch anti-inflammatoir effect

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroiden bij de behandeling van astma is niet volledig gekend. Anti-inflammatoire effecten, zoals inhibitie van de afgifte van inflammatoire mediators en inhibitie van de cytokine-gemedieerde immuunrespons, zijn waarschijnlijk belangrijk.

Een klinische studie bij astmapatiënten waarin geïnhaleerde en orale budesonide in doses die berekend waren om vergelijkbare systemische biologische beschikbaarheid te bereiken, werden vergeleken met placebo, toonde een statistisch significante werkzaamheid aan van geïnhaleerde budesonide, maar niet van orale budesonide. Het therapeutische effect van normaal gebruikte doses geïnhaleerde budesonide kan daarom voornamelijk verklaard worden door zijn direct effect op het ademhalingsstelsel.

In een provocatietest heeft een voorafgaande behandeling met budesonide gedurende vier weken een vermindering van de bronchoconstrictie laten zien zowel bij de onmiddellijke als de vertraagde astmatische reacties.

Optreden van het effect

Na een enkelvoudige dosis van oraal geïnhaleerde budesonide, afgeleverd via een inhaleersysteem met droog poeder, wordt een verbetering van de longfunctie bereikt binnen enkele uren. Na therapeutisch gebruik van oraal geïnhaleerde budesonide, afgeleverd via een inhaleersysteem met droog poeder, werd een verbetering van de longfunctie aangetoond binnen 2 dagen na het begin van de behandeling, hoewel het maximale voordelige effect mogelijk niet voor 4 weken wordt bereikt.

Reactiviteit van de luchtwegen

Ook werd aangetoond dat budesonide de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en methacholine bij hyperreactieve patiënten vermindert.

Door inspanning geïnduceerde astma

Een behandeling met geïnhaleerde budesonide werd doeltreffend gebruikt om door inspanning geïnduceerde astma te voorkomen in het kader van een chronische behandeling. Budesonide vermindert de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en methacholine bij hyperreactieve patiënten.

Groei

In kortdurende studies werd een kleine en over het algemeen voorbijgaande reductie in groei waargenomen, wat zich gewoonlijk binnen het eerste jaar van de behandeling voordoet. Langetermijn-observatiestudies suggereren dat kinderen en adolescenten die met geïnhaleerde budesonide worden behandeld doorgaans hun volwassen streeflengte bereiken. In één studie werd echter waargenomen dat kinderen die waren behandeld met hoge doses budesonide aan de hand van een inhaleersysteem met een droog poeder (400 microgram per dag) gedurende maximum 6 jaar zonder titratie naar de laagst werkzame dosis, gemiddeld 1,2 cm minder groot waren dan kinderen die gedurende dezelfde periode waren behandeld met placebo. Zie rubriek 4.4 over de titratie naar de laagst werkzame dosis en het opvolgen van de groei bij kinderen.

Invloed op de plasmaconcentratie van cortisol

Studies bij gezonde vrijwilligers behandeld met budesonide via een inhaleersysteem met droog poeder hebben een dosisgerelateerd effect op de plasma- en urinecortisolwaarden aangetoond. In de aanbevolen doses heeft budesonide via het inhaleersysteem met droog poeder een significant minder grote invloed op de functie van de bijnieren dan prednison 10 mg, zoals aangetoond door een ACTH-test.

Pediatrische patiënten

Klinisch - astma

De doeltreffendheid van budesonide werd in een groot aantal studies geëvalueerd en het werd aangetoond dat budesonide werkzaam is bij zowel volwassenen als kinderen in een- of tweemaal daagse medicatie voor de profylactische behandeling van persisterende astma. Hieronder worden enkele voorbeelden van representatieve studies weergegeven.

Klinisch - kroep

Een aantal studies bij kinderen met kroep hebben budesonide met placebo vergeleken. Voorbeelden van representatieve studies die het gebruik van budesonide voor de behandeling van kinderen met kroep evalueren worden hieronder weergegeven.

Werkzaamheid bij kinderen met lichte tot matige kroep

Een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 87 kinderen (van 7 maanden tot 9 jaar), in het ziekenhuis opgenomen met een klinische diagnose van kroep, om te bepalen of budesonide de kroepsymptoomscores verbetert of het verblijf in het ziekenhuis verkort. Een begin dosis van budesonide (2 mg) of placebo werd toegediend, gevolgd door ofwel budesonide 1 mg ofwel placebo om de 12 uur. Budesonide verbeterde de kroepscore statistisch significant na 12 en 24 uur en na 2 uur bij patiënten met een initiële kroepscore boven de 3. De duur van het ziekenhuisverblijf was ook 33 % korter.

Werkzaamheid bij kinderen met matige tot ernstige kroep

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek vergeleek de werkzaamheid van budesonide en placebo in de behandeling van kroep bij 83 zuigelingen en kinderen (van 6 maanden tot 8 jaar) die in het ziekenhuis opgenomen waren voor kroep. De patiënten kregen ofwel budesonide 2 mg ofwel placebo om de 12 uur gedurende hoogstens 36 uur of tot het ontslag uit het ziekenhuis. De totale kroepsymptoomscore werd geëvalueerd op 0, 2, 6, 12, 24, 36 en 48 uur na de startdosis. Na 2 uur vertoonden de budesonide- en placebogroep allebei een vergelijkbare verbetering in de kroepsymptoomscore, zonder statistisch significant verschil tussen de groepen. Na zes uur was de kroepsymptoomscore in de budesonidegroep statistisch significant beter dan in de placebogroep, en deze verbetering t.o.v. placebo was even duidelijk na 12 en 24 uur.

Aerosolkenmerken

Tabel 4 Aerosolkenmerkgegevens voor Budesonide EG toegediend door PARI LC PLUS ¹

Prestatieparameter	Budesonide EG 0,25 mg/ml vernevelsuspensie		Budesonide EG 0,5 mg/ml vernevelsuspensie
	Zuige-ling	kind	volwassene
Totaal afgeleverd geneesmiddel [$\mu\text{g}\pm\text{SD}$]	44,2 \pm 0,3	81,0 \pm 0,5	267,8 \pm 2,5
Afgiftesnelheid van het geneesmiddel [$\mu\text{g}/\text{min}\pm\text{SD}$]	6,5 \pm 0,1	12,0 \pm 0,1	39,8 \pm 0,3
Fijne deeltjesmassa < 5 μm [$\text{mg}\pm\text{SD}$] ²	83,0 \pm 0,6		166,7 \pm 0,4

¹ aangesloten met de PARI Boy SX-compressor

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij volwassenen bedraagt de systemische beschikbaarheid van budesonide na toediening van de budesonide vernevelsuspensie met een jetvernevelaar ongeveer 15 % van de nominale dosis en 40 % tot 70 % van de dosis afgeleverd aan de patiënt. Slechts een klein deel van het systemisch beschikbare geneesmiddel is afkomstig van het doorgeslikte geneesmiddel. De maximale plasmaconcentratie die ongeveer 10 à 30 minuten na de start van de verneveling optreedt, bedraagt ongeveer 4 nmol/l na een enkelvoudige dosis van 2 mg.

Distributie

Budesonide heeft een distributievolume van ongeveer 3 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 85 - 90 %.

Biotransformatie

Budesonide ondergaat een uitgebreide (\approx 90 %) first-pass biotransformatie bij de eerste passage door de lever tot metaboliëten met een lage glucocorticosteroidactiviteit. De glucocorticosteroidactiviteit van de belangrijkste metaboliëten, 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -hydroxyprednisolon, is minder dan 1 %

van die van budesonide. Het metabolisme van budesonide wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP3A4, een subfamilie van cytochroom P450.

Eliminatie

De metabolieten van budesonide worden onveranderd of als conjugaat voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Onveranderd budesonide werd niet in de urine aangetroffen. Budesonide heeft een grote systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min) bij gezonde volwassenen, en de eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na intraveneuze toediening is gemiddeld 2-3 uur, wat de lage systemische bijwerkingen verklaart.

Lineariteit

In klinisch relevante doses is de farmacokinetiek van budesonide dosisproportioneel.

In een studie verhoogde de inname van 100 mg ketoconazol tweemaal per dag de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende orale budesonide (enkelvoudige dosis van 10 mg) gemiddeld 7,8 keer. De informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerde budesonide, maar er kunnen duidelijke toenames van de plasmaconcentraties worden verwacht.

Pediatrische patiënten

Budesonide heeft een systemische klaring van ongeveer 0,5 l/min bij kinderen met astma van 4 tot 6 jaar. Kinderen hebben een klaring per kg lichaamsgewicht die ongeveer 50 % hoger is dan bij volwassenen. Bij kinderen met astma bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na inhalatie ongeveer 2,3 uur. Dit is ongeveer hetzelfde als bij gezonde volwassenen. Bij kinderen met astma van 4 tot 6 jaar bedraagt de systemische beschikbaarheid van budesonide na toediening van de budesonide vernevelsuspensie met een jetvernevelaar ongeveer 6 % van de nominale dosis en 26 % van de dosis afgeleverd aan de patiënt. De systemische beschikbaarheid bij kinderen is ongeveer de helft van die bij gezonde volwassenen.

De piekplasmaconcentratie die ongeveer 20 minuten na het begin van de verneveling optreedt, bedraagt na toediening van een dosis van 1 mg ongeveer 2,4 nmol/l bij kinderen met astma van 4 tot 6 jaar. De blootstelling (C_{max} en AUC) aan budesonide na toediening van een enkelvoudige dosis van 1 mg via verneveling bij kinderen van 4 tot 6 jaar is vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen aan wie dezelfde dosis budesonide met hetzelfde vernevelingssysteem werd toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit waargenomen in dieronderzoek met budesonide bestond uit effecten die geassocieerd werden met een overmatige farmacologische activiteit.

In een aantal *in-vitro*- en *in-vivo*tests had budesonide geen mutagene effecten.

Budesonide had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten. In reproductiestudies bij dieren hebben corticosteroïden zoals budesonide aangetoond dat ze misvormingen induceren (hazenlip, skeletmisvormingen). De resultaten van dit dierexperimenteel onderzoek lijken echter niet relevant te zijn voor de mens in de aanbevolen doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Citraenzuur
Natriumcitraat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Budesonide EG 0,25 mg/ml vernevelsuspensie: 18 maanden

Budesonide EG 0,5 mg/ml vernevelsuspensie: 18 maanden

Houdbaarheid na opening van het aluminiumzakje: 3 maanden.

Houdbaarheid na verdunning van het geneesmiddel: Het mengsel dient binnen de 30 minuten te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml vernevelsuspensie in een enkelvoudige LDPE-ampul. Strips van 5 ampullen zijn verpakt in een verzegeld aluminiumfoliepakje (PET/aluminium/PE).

In één doos zitten 4, 8 of 12 verzegelde aluminiumfoliepakjes.

Verpakkingsgrootten:

- 20, 40 of 60 ampullen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Budesonide EG kan vermengd worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor de houdbaarheid na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Budesonide EG 0,25 mg/ml vernevelsuspensie: BE532515

Budesonide EG 0,5 mg/ml vernevelsuspensie: BE532524

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2018.

Datum van laatste verlenging: 19 mei 2023

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2023.

Datum van herziening van de tekst: 05/2023.