

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide Teva 0,125mg/ml vernevelsuspensie
Budesonide Teva 0,25mg/ml vernevelsuspensie
Budesonide Teva 0,50mg/ml vernevelsuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Budesonide Teva 0,125mg/ml vernevelsuspensie:
Elke ampul van 2 ml bevat 0,25 mg budesonide.

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

Budesonide Teva 0,50mg/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.

Een witte tot gebroken witte suspensie in een ampul voor eenmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Budesonide Teva vernevelsuspensie is aangewezen voor gebruik bij volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's van 6 maanden en ouder.

Astma

Budesonide Teva vernevelsuspensie is aangewezen voor persisterende astma bronchiale bij patiënten waarbij het gebruik van een drukgedreven inhalator of een formulering met droog poeder onvoldoende of niet geschikt is.

Pseudokroep

Zeer ernstige pseudokroep (laryngitis subglottica), waarbij hospitalisatie aangewezen is.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Exacerbaties van chronische obstructieve longziekte (COPD), als alternatief voor systemische corticosteroiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algemeen

Budesonide Teva vernevelsuspensie wordt verneveld met een geschikte vernevelaar (straalvernevelaar met mondstuk en gezichtsmasker). De hoeveelheid budesonide die de patiënt bereikt bij toediening via een vernevelaar varieert en is onder meer afhankelijk van de volgende factoren:

- Vernevelingstijd;
- het gebruikte volume;
- de eigenschappen van de vernevelaar;
- de verhouding tussen inademings- en uitademingsvolume van de patiënt en de dode ruimte;
- het gebruik van een gezichtsmasker of mondstuk.

Astma

De dosis dient tweemaal daags te worden gegeven. Eenmaal daagse toediening kan worden overwogen in gevallen van mild tot matig stabiele astma.

Aanvangsdosering

De aanvangsdosis dient te worden afgestemd aan de hand van de ernst van de ziekte en dient daarna te worden aangepast op individuele basis. De volgende doseringen worden aanbevolen ofschoon men altijd dient te zoeken naar de laagst mogelijke effectieve dosis:

Kinderen ouder dan 6 maanden:

0,25 – 1,0 mg per dag. Bij patiënten die onderhoudstherapie met orale corticosteroïden krijgen, dient een hogere aanvangsdosis tot 2,0 mg per dag te worden overwogen.

Volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen/adolescenten ouder dan 12 jaar:

0,5 – 2,0 mg per dag. In zeer ernstige gevallen kan de dosis verder worden verhoogd.

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosis dient te worden aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt waarbij rekening wordt gehouden met de ernst van de ziekte en de klinische respons van de patiënt. Zodra het gewenste klinische effect is bereikt, moet de onderhoudsdosis worden verlaagd tot de laagst mogelijke dosis die nodig is om de symptomen te beheersen.

Kinderen ouder dan 6 maanden:

0,25 – 1,0 mg per dag.

Volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen/adolescenten ouder dan 12 jaar:

0,5 – 2,0 mg per dag. In zeer ernstige gevallen kan de dosis verder worden verhoogd.

Pseudokroep

Bij baby's en kinderen met pseudokroep is de gebruikelijke dosering 2 mg verneveld budesonide. Dit wordt eenmalig toegediend of als twee doseringen van 1 mg met een tussenpoos van 30 minuten. De dosering kan iedere 12 uur herhaald worden tot een maximum van 36 uur of totdat klinische verbetering optreedt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Budesonide Teva vernevelsuspensie bij kinderen jonger dan 6 maanden is nog niet vastgesteld.

Exacerbaties van COPD

Patiënten moeten worden behandeld met een dagelijkse dosis van 4 tot 8 mg van Budesonide Teva vernevelsuspensie, verdeeld over 2 tot 4 doses tot klinische verbetering, maar niet langer dan 10 opeenvolgende dagen.

Voor gebruik in de thuissituatie moet voor de vernevelingsbehandeling een opleiding van passend niveau worden gegeven.

Het gebruik van Budesonide Teva vernevelsuspensie bij COPD-patiënten met pneumonie of die invasieve mechanische beademing nodig hebben, is niet onderzocht.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Astma

Eenmaal daagse toediening

Bij kinderen en volwassenen met mild tot matig stabiel astma met een onderhoudsdosis tussen de 0,25 mg en 1 mg budesonide per dag kan worden overwogen om eenmaal daags te doseren. Zowel bij patiënten die geen behandeling met corticosteroiden krijgen als bij goed gecontroleerde patiënten die reeds geïnhaleerde steroïden gebruiken, kan worden gestart met eenmaal daagse toediening. De dosis kan in de ochtend of 's avonds worden gegeven. Wanneer het astma verslechtert, moet de dosis worden verhoogd door deze tweemaal daags toe te dienen.

Aanvang van het effect

Binnen 3 dagen na aanvang van toediening van budesonide kan verbetering van het astma optreden. Het maximale effect zal pas na 2 tot 4 weken behandeling worden bereikt.

Patiënten met onderhoudsbehandeling met orale glucocorticoïden

Het is mogelijk om de dosis orale glucocorticoïden door Budesonide Teva vernevelsuspensie te vervangen of aanmerkelijk te verlagen waarbij de beheersing van het astma nog steeds gehandhaafd blijft of verbeterd wordt. Wanneer wordt overgeschakeld van orale glucocorticoïden naar geïnhaleerde budesonide, moet de patiënt relatief stabiel zijn.

Aanvankelijk dient een hoge dosis van het geïnhaleerde budesonide te worden toegediend. Gedurende ongeveer 10 dagen kan het gelijktijdig met het tot dan toe gebruikte orale glucocorticoïd worden toegediend. Daarna wordt de orale dosis verlaagd (met bijvoorbeeld 2,5 mg prednisolon of een equivalente dosis per maand) tot het laagst mogelijke niveau. Bij veel patiënten is het mogelijk om het orale glucocorticoïd volledig te vervangen door geïnhaleerd budesonide

Tijdens het afbouwen van de systemische corticosteroïd therapie zullen sommige patiënten steroïd-onttrekingsverschijnselen meemaken, bijvoorbeeld spier- en/of gewrichtspijn, gebrek aan energie en depressie of zelfs verminderde longfunctie. Deze patiënten dienen geadviseerd te worden om door te gaan met de behandeling met geïnhaleerd budesonide, maar zij dienen tevens te worden onderzocht op objectieve tekenen van bijnierinsufficiëntie. Wanneer deze tekenen aanwezig zijn moet de dosis van het systemische corticosteroïd tijdelijk worden verhoogd en dan nog langzamer worden afgebouwd. In perioden van stress of ernstige astma-aanvallen kan het nodig zijn om patiënten in de overgangsfase te

behandelen met systemische corticosteroiden. Voor verdere informatie over de stopzetting van corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

Doseringschema

Het volgende schema dient te worden aangehouden:

Dosering in mg	Volume Budesonide Teva vernevelsuspensie				
	0,125 mg/ml		0,25 mg/ml		0,50 mg/ml
0,25	2 ml				
0,5	4 ml	of	2 ml		
0,75***	2 ml	plus	2 ml		
1*			4 ml	of	2 ml
1,5**			2 ml	plus	2 ml
2					4 ml

- * **ofwel** 2 ampullen Budesonide Teva vernevelsuspensie 0,25mg/ml of een ampul Budesonide Teva vernevelsuspensie 0,50mg/ml.
- ** 1 ampul Budesonide Teva vernevelsuspensie 0,25mg/ml plus een ampul Budesonide Teva vernevelsuspensie 0,50mg/ml.
- *** 1 ampul Budesonide Teva vernevelsuspensie 0,125mg/ml plus een ampul Budesonide Teva vernevelsuspensie 0,25mg/ml.

Verdeling van de dosis en mengbaarheid

Budesonide Teva vernevelsuspensie kan worden gemengd met 0,9% natriumchloride-oplossing en met inhalatieoplossingen die terbutaline, salbutamol, natriumcromoglycaat of ipratropium bevatten.

Vernevelaar

Budesonide Teva vernevelsuspensie moet worden toegediend met een jet-vernevelaar die is uitgerust met een mondstuk of een masker. De vernevelaar moet worden aangesloten op een compressor met een juiste luchtstroom (6-8 l/min) en het vulvolume dient tussen de 2 en 4 ml te zijn.

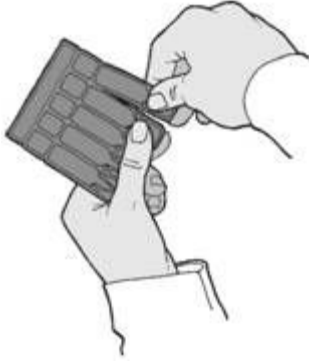
Er kan variatie zijn in de werking (afgegeven dosis) tussen vernevelaars, zelfs tussen die van hetzelfde merk en model.

Let op! Ultrasonische vernevelaars zijn niet geschikt voor verneveling van Budesonide Teva vernevelsuspensie, en kunnen daarom niet worden aanbevolen.

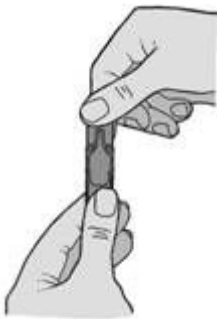
Instructies voor gebruik

Om het risico van orofaryngeale Candida-infecties te minimaliseren moet de patiënt na inhalatie de mond met water spoelen.

- Maak de vernevelaar klaar voor gebruik volgens de instructies van de fabrikant.
- Open het foliezakje en neem de strip met ampullen er uit. Neem een ampul uit de strip door te draaien en trekken (Figuur 1).



- Schud de ampul voorzichtig gedurende ongeveer 10 seconden of totdat er geen neerslag meer zichtbaar is.
- Houd de ampul rechtop en draai de bovenkant eraf (Figuur 2).



- Draai de ampul ondersteboven en knijp de inhoud van de ampul in het reservoir van de inhalator (Figuur 3).



- De ampul is voor eenmalig gebruik. Daarom moet na iedere toediening ieder restant van het geneesmiddel in de vernevelaar worden weggegooid en de vernevelkamer moet gewassen en schoongemaakt worden. Was de vernevelkamer en mondstuk of gezichtsmasker met warm water of een mild detergent. Spoel goed af en droog door de vernevelkamer aan te sluiten op de luchtinlaat van de compressor.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om hun mond met water te spoelen na het inhaleren van de voorgeschreven dosis om zo het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren.
- Patiënten moeten hun gezicht met water wassen na het gebruik van het gezichtsmasker om zo irritatie van de gezichtshuid te voorkomen.

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 Teva vernevelsuspensie is niet aangewezen voor de behandeling van acute dyspneu of status astmaticus. Deze aandoeningen dienen te worden behandeld met kortwerkende β -sympathomimetica en andere bronchodilatoren.

Het overzetten van patiënten van orale corticosteroiden naar inhalatiecorticosteroiden en de daaropvolgende behandeling dient met zorg te geschieden. De patiënten dienen redelijk stabiel te zijn voordat met een hoge dosering inhalatiesteroïden wordt begonnen in aanvulling op hun gebruikelijke onderhoudsdosering van de systemische corticosteroiden. Na ongeveer 10 dagen wordt gestart met het afbouwen van de systemische corticosteroiden door een geleidelijke verlaging van de dagelijkse dosis (bijvoorbeeld elke maand 2,5 mg prednisolon of een vergelijkbaar product) naar een zo laag mogelijke dosering. Het is mogelijk om de orale corticosteroiden volledig te vervangen door inhalatiecorticosteroiden. Patiënten die overgestapt zijn op de inhalatiebehandeling en van wie de adrenocorticale functie verminderd is, kunnen extra systemische steroïden nodig hebben in tijden van stress, zoals operaties, infecties of verergerende astma-aanvallen.

Patiënten die een noodbehandeling met een hoge dosering corticosteroiden of een verlengde behandeling met de maximale aanbevolen dosering inhalatiecorticosteroiden nodig hebben gehad, kunnen eveneens risico op een verminderde bijnierfunctie lopen. Deze patiënten kunnen, wanneer zij blootgesteld worden aan erge stress, klachten en verschijnselen vertonen van bijnierschorsinsufficiëntie. Gedurende perioden van stress en een electieve operatie, dient additionele systemische corticosteroid bescherming te worden overwogen.

Bij de overgang van orale therapie op geïnhaleerd budesonide kunnen symptomen optreden die voorheen door de systemische behandeling met glucocorticoiden zijn onderdrukt, bijvoorbeeld verschijnselen als allergische rhinitis, eczeem, spier- en gewrichtspijn. Er dient een specifieke behandeling te worden gegeven om deze verschijnselen te behandelen.

Patiënten die voorheen afhankelijk zijn geweest van orale corticosteroiden, kunnen ten gevolge van langdurige systemische behandeling met corticosteroiden, verschijnselen vertonen van een verminderde adrenale functie. Na beëindiging van de behandeling met orale corticosteroiden kan het herstel lange tijd vergen en daarom kunnen patiënten, die afhankelijk zijn van orale steroïden en overgezet zijn op budesonide, voor een bepaalde tijd een risico lopen van een verminderde adrenocorticale functie. In deze gevallen dient de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA) regelmatig te worden onderzocht.

Sommige patiënten voelen zich bij het afbouwen van de systemische corticosteroiden algeheel niet goed, ook al blijft hun ademhalingsfunctie gelijk of wordt deze zelfs beter. Deze patiënten moeten aangemoedigd worden door te gaan met de behandeling met geïnhaleerd budesonide en te stoppen met orale corticosteroiden, tenzij er klinische verschijnselen zijn die het tegendeel bewijzen, bijvoorbeeld verschijnselen die wijzen op adrenale insufficiëntie. In deze gevallen is soms een tijdelijke verhoging van de dosis van de orale glucocorticosteroïde nodig.

Bij patiënten met ernstige leverstoornissen kan de eliminatie van corticosteroiden beïnvloed zijn. De eliminatiesnelheid wordt verlaagd en de systemische beschikbaarheid verhoogd. Men dient rekening te houden met mogelijke systemische bijwerkingen. De farmacokinetiek van budesonide na intraveneuze

toediening was echter vergelijkbaar bij cirrosepatiënten en bij gezonde vrijwilligers. Maar de orale toediening van budesonide had een effect op de farmacokinetiek bij patiënten met een leverfunctiestoornis: de systemische beschikbaarheid nam toe. Dit kan klinisch relevant zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, wat zich kan uiten in plotseling piepende ademhaling na het doseren. Indien dit optreedt, dient de behandeling met budesonide onmiddellijk te worden gestaakt. De patiënt dient te worden onderzocht en indien nodig een andere behandeling te krijgen.

Als ondanks een gecontroleerde behandeling toch een acute episode van dyspneu optreedt, dient een snel werkende inhalatiebronchodilator te worden gebruikt en een medisch onderzoek te worden overwogen. Wanneer, ondanks een maximale dosis van inhalatiecorticosteroiden, de verschijnselen van astma niet voldoende verminderen, kunnen de patiënten een kortdurende behandeling met systemische corticosteroiden nodig hebben. In die gevallen is het nodig om de behandeling met inhalatiecorticosteroiden voort te zetten, tegelijk met de behandeling via de systemische route.

Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden kunnen systemische effecten optreden, vooral bij hoge doses die voor lange tijd worden voorgeschreven. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk bij gebruik van inhalatie dan bij gebruik van orale corticosteroiden. De mogelijke systemische effecten omvatten het syndroom van Cushing. Kenmerken van syndroom van Cushing, adrenale suppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en meer zeldzaam een aantal psychologische of gedragseffecten waaronder psychomotore hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Daarom is het van belang dat de dosis inhalatiecorticosteroiden ingesteld wordt op de laagste dosis waarbij astma nog effectief onder controle wordt gehouden.

Een visuele stoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Als een patiënt symptomen heeft zoals een wazig zicht of andere visuele stoornissen, dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor verder onderzoek naar mogelijke oorzaken. Deze kunnen cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen zoals central serous chorioretinopathy (CSCR) omvatten die gerapporteerd werden na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Exacerbatie van klinische symptomen van astma kan het gevolg zijn van acute bacteriële luchtweginfecties en behandeling met de juiste antibiotica kan nodig zijn. Deze patiënten moeten wellicht de dosis van Budesonide Teva vernevelsuspensie verhogen, en een korte kuur met orale corticosteroiden kan nodig zijn. Een snel werkende inhalatie bronchodilator dient gebruikt te worden als reddingsmedicatie om de acute verschijnselen van astma te verlichten.

Speciale voorzorgen zijn nodig bij patiënten met een actieve of sluimerende longtuberculose en bij patiënten met fungale of virale luchtweginfecties. Hiermee moet rekening gehouden worden bij de behandeling van astma bij patiënten die ook een luchtweginfectie hebben; zowel de astma als de luchtweginfectie dient adequaat behandeld te worden.

Bij patiënten met een overmatige slijmsecretie in de luchtwegen kan een korte behandeling met orale corticosteroiden nodig zijn.

Tijdens de behandeling met geïnhaleerde corticosteroiden kunnen orale candida-infecties optreden. Het kan nodig zijn om deze infecties met geschikte antischimmel middelen te behandelen en bij sommige patiënten kan het nodig zijn om de behandeling te stoppen (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen om de vernevelsuspensie met corticosteroïd eerder via een mondstuk te inhaleren dan met een gezichtsmasker om lokale irritaties van de gezichtshuid te voorkomen. Bij het gebruik van een gezichtsmasker, dient het gezicht na afloop van de verneveling met water te worden gewassen.

De vernevelkamer en het mondstuk (of gezichtsmasker) dienen na iedere toediening met warm water en een mild detergent te worden schoongemaakt. Ze moeten daarna goed afgespoeld en gedroogd worden door de vernevelkamer op de compressor aan te sluiten.

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol, HIV-proteaseremmers of andere krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden. Als dit niet mogelijk is, dient de periode tussen toediening van de twee geneesmiddelen zo lang mogelijk te zijn (zie rubriek 4.5).

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

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

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat 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 ernstig COPD.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar met betrekking tot de mogelijke groeiremmende werking van budesonide bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 4 jaar.

Invloed op de groei

Het wordt aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig met inhalatiecorticosteroïden worden behandeld. Als de groei vertraagd wordt, dient de therapie opnieuw beoordeeld te worden met als doel de dosering van de inhalatiecorticosteroïden te verlagen. De voordelen van de corticosteroïdtherapie en de mogelijke risico's op de onderdrukking van de groei moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Tevens dient te worden overwogen de patiënt te verwijzen naar een kinderarts gespecialiseerd in luchtwegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats via CYP3A4. Daarom kunnen remmers van dit enzym, bijv. ketoconazol, itraconazol en HIV-proteaseremmers (ritanovir en saquinavir), de systemische blootstelling aan budesonide verschillende malen verhogen (zie rubriek 4.4). Omdat gegevens over aanbevolen doseringen ontbreken, dient deze combinatie te worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen gebruik van de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een vermindering in de dosering van budesonide kan worden overwogen.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden

vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

De ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie kan een foutief resultaat (lage waarden) geven omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn.

Beperkte gegevens over deze interactie van hoog-gedoseerd budesonide duiden er op dat een aanzienlijke toename in plasmaspiegels (gemiddeld viervoudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, tegelijk met geïnhaleerd budesonide (eenmalige dosis van 1000 µg) wordt toegediend.

Andere sterke remmers van CYP3A4, zoals erythromycine en clarithromycine kunnen waarschijnlijk ook de plasmaconcentraties van budesonide aanzienlijk verhogen.

Bij vrouwen die tevens worden behandeld met oestrogenen en anticonceptie steroïden zijn verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroïden waargenomen, maar bij gelijktijdige inname van laaggedoseerde orale anticonceptie en gebruik van budesonide is geen effect waargenomen.

Gelijktijdige toediening van cimetidine kan een lichte toename in de plasmaconcentratie van budesonide geven, die doorgaans klinisch niet significant is.

De remmende werking op de bijnierfunctie is additief bij gelijktijdig gebruik van systemische of intranasale steroïden.

Er zijn geen interacties waargenomen tussen budesonide en andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van astma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten van prospectieve epidemiologische studies en wereldwijde post-marketing ervaring duiden niet op een verhoogd risico op ongewenste effecten voor de foetus en het pasgeboren kind als gevolg van het gebruik van geïnhaleerd budesonide tijdens de zwangerschap. Het is zowel voor de moeder als de foetus belangrijk om een adequate behandeling van astma te handhaven tijdens de zwangerschap. Zoals dit het geval is met andere geneesmiddelen die toegediend worden tijdens de zwangerschap, moet het voordeel van de toediening van budesonide voor de moeder afgewogen worden tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Budesonide kan worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven, leidt tot verwaarloosbare systemische blootstelling van de baby's die borstvoeding krijgen aan budesonide.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dagelijkse dosis voor baby's 0,3% van de dagelijkse maternale dosis voor beide doseringen, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij baby's werd geschat op 1/600^{ste} van de concentraties die in matернаal plasma worden gevonden, uitgaande van complete

orale biologische beschikbaarheid bij baby's. De budesonide-concentraties in plasma monsters van baby's waren allen onder de kwantificeringsgrens.

Gebaseerd op de gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide binnen het therapeutische doseergebied na nasale, geïnhaleerde, orale of rectale toediening lineaire farmacokinetische eigenschappen heeft, wordt verwacht dat, bij therapeutische doses budesonide, de blootstelling voor de zuigeling laag is.

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

Budesonide Teva vernevelsuspensie heeft geen of een verwaarloosbare invloed op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Occasioneel kunnen tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten optreden met geïnhaleerde glucocorticosteroïden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, blootstellingstijd, gelijktijdige en vroegere blootstelling aan corticosteroïden, en individuele gevoeligheid.

Lijst met bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden vastgesteld uit de beschikbare gegevens).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candidiasis Pneumonie (bij COPD-patiënten).
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoelighedsreacties* inclusief huiduitslag, contactdermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zelden	Kenmerken en verschijnselen van systemische corticosteroïd effecten, inclusief bijniersuppressie en groeiachterstand**
Psychische stoornissen	Soms Zelden	Angst, depressie, slaapstoornissen, psychomotorische hyperactiviteit, agressiviteit Rusteloosheid, nervositeit, gedragsverandering (vooral bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor
Oogaandoeningen	Soms Niet bekend	Cataract, wazig zicht (zie ook rubriek 4.4) Glaucoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Zelden	Hoest, heesheid, keelirritatie Bronchospasmen, dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Orale mucosale irritatie, moeilijkheden met

		slikken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken, huidreacties, pruritus, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms Zelden	Spierspasmen Groeiachterstand
Onderzoeken	Zeer zelden	Verminderde botdichtheid

* Zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: irritatie van de gezichtshuid", hieronder.

** Zie hieronder bij "Pediatrie patiënten".

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Irritatie van de gezichtshuid, als voorbeeld van een overgevoeligheidsreactie, is opgetreden in sommige gevallen waarin een vernevelaar met een gezichtsmasker is gebruikt. Om irritatie te voorkomen, moet het gezicht na gebruik van het masker worden gewassen met water.

In placebogecontroleerde studies werd cataract ook soms gemeld in de placebogroep.

Klinische studies die betrekking hadden op 13119 patiënten die behandeld werden met geïnhaleerd budesonide en 7278 patiënten met placebo werden gepoold. De frequentie van angst was 0,52% onder geïnhaleerd budesonide en 0,63% onder placebo; de frequentie van depressie was 0,67% onder geïnhaleerd budesonide en 1,15% onder placebo.

Er bestaat een verhoogd risico op pneumonie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd COPD die beginnen met de behandeling met geïnhaleerde corticosteroïden. 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 andere behandeling van niet geïnhaleerde corticosteroïden liet echter geen verhoogd risico van pneumonie zien. De resultaten van de eerste 7 van deze 8 onderzoeken zijn als meta-analyse gepubliceerd.

Behandeling met geïnhaleerd budesonide kan een candida-infectie in de mondkeelholte veroorzaken. Uit ervaringen is gebleken dat candida-infecties minder voorkomen indien de inhalatie voor de maaltijden plaatsvindt en/of wanneer de mond na de inhalatie wordt gespoeld. In de meeste gevallen kan deze aandoening met een plaatselijke antischimmeltherapie worden behandeld zonder onderbreking van de budesonide-inhalatie.

Gewoonlijk kan hoesten worden voorkomen door inhalatie van een beta-2-agonist (bijvoorbeeld terbutaline) 5-10 minuten voor toediening van Budesonide Teva vernevelsuspensie.

Er kunnen systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden optreden, vooral bij hoge doseringen die langdurig worden gebruikt. Hieronder kunnen vallen adrenale suppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom, en gevoeligheid voor infecties. Het vermogen om zich aan te passen aan stress kan verminderen. De systemische effecten als beschreven treden echter waarschijnlijk bij geïnhaleerd budesonide minder op dan bij orale corticosteroïden.

Pediatrie patiënten

Vanwege het risico op groeiachterstand bij de pediatrie patiënten, moet de groei worden gevolgd zoals beschreven in rubriek 4.4.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van Budesonide Teva vernevelsuspensie bij kinderen met overgewicht of obesitas. Gewichtsverlies is echter een doelstelling

Budesonide Teva-SKPN-AfsIV32-okt22.docx
die in overweging moet worden genomen.

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, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Een acute overdosis met budesonide geeft gewoonlijk geen klinische problemen.

Verschijnselen

Het enige schadelijke effect na een groot aantal vernevelingen in een korte periode is suppressie van de cortex functie. In geval van chronisch gebruik van zeer hoge doses kan naast adrenocorticale suppressie een zekere mate van cortex atrofie optreden.

Behandeling

Acute overdosering: Er hoeven geen acute maatregelen te worden genomen. De behandeling met budesonide dient te worden voortgezet met de laagst mogelijke effectieve onderhoudsdosis. De verminderde adrenocorticale functie zal automatisch herstellen binnen enkele dagen.

Chronische overdosering: Systemische effecten van glucocorticosteroiden, zoals hypercorticisme en bijniersuppressie, kunnen optreden bij patiënten die chronisch te hoge doses budesonide gebruiken (zie rubriek 4.4). Patiënten die hogere dan de goedgekeurde doses krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd en de dosering moet geleidelijk worden verlaagd. De patiënt moet worden behandeld als afhankelijk van steroïden en dient te worden overgezet op een passende onderhoudsdosis met een systemisch steroïd, bijvoorbeeld prednisolon. Zodra de conditie stabiel is, moet de patiënt de behandeling met de aanbevolen dosis geïnhaleerd budesonide voortzetten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Glucocorticoiden, ATC-code: R03 BA 02

Werkingsmechanisme

Budesonide is een halogeenvrij glucocorticosteroid met een krachtige plaatselijke ontstekingsremmende werking met weinig systemische effecten. Dit komt omdat budesonide na absorptie snel in de lever wordt geïnactiverd (zie ook rubriek 5.2). Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticoiden bij de behandeling van astma wordt niet volledig begrepen.

Ontstekingsremmende effecten (waarbij T-cellen, eosinofiele cellen en mestcellen betrokken zijn) zoals remming van de afgifte van ontstekingsmediatoren en de remming van de door cytokinen gemedieerde immuunrespons, zijn waarschijnlijk belangrijk.

Na een enkelvoudige dosis oraal geïnhaleerde budesonide toegediend via Turbuhaler, kan binnen enkele uren verbetering van de longfunctie worden aangetoond. Een therapeutisch effect van oraal geïnhaleerde budesonide is echter pas na enkele weken maximaal.

Farmacodynamische effecten

Een klinisch onderzoek bij astmapatiënten waarin geïnhaleerd en oraal budesonide, in doses die berekend waren om vergelijkbare systemische biologische beschikbaarheid te bereiken, werden vergeleken met placebo, toonde statistisch significante effecten aan van geïnhaleerd budesonide maar niet van oraal budesonide. Het therapeutische effect van normaal gebruikte doses geïnhaleerd budesonide kan daarom voornamelijk verklaard worden door een direct effect op de luchtwegen.

In challenge-testen bij proefdieren en bij patiënten heeft budesonide een anti-anafylactische en anti-inflammatoire werking laten zien. Dit effect uit zich door verminderde obstructie in de bronchiën in zowel de directe als vertraagde allergische reactie.

Ook werd aangetoond dat budesonide de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en metacholine bij hyperreactieve patiënten vermindert. Behandeling met geïnhaleerd budesonide is met effect gebruikt om inspanning-geïnduceerd astma te voorkomen.

Invloed op de plasmaconcentratie van cortisol

Studies bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat budesonide een dosisgerelateerde werking op de plasma- en urinecortisolwaarden heeft. Met de ACTH test is aangetoond dat budesonide in de aanbevolen doses een significant kleinere invloed heeft op de bijnierfunctie dan 10 mg prednison.

In klinische onderzoeken is aangetoond dat budesonide een goede werkzaamheid heeft bij bronchiale astma en de bijwerkingen bij onderhoudstherapie zijn meestal mild.

Exacerbaties van COPD

Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat verneveld budesonide, 4 tot 8 mg per dag, exacerbaties van COPD effectief behandelt.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij 199 patiënten met acute COPD-exacerbaties werden patiënten behandeld met verneveld budesonide 8 mg per dag (2 mg viermaal daags (n=71)), of met oraal prednisolon, 30 mg elke 12 uur (n=62), of met placebo (n=66), gedurende 3 dagen. Verbetering in FEV1 na luchtwegverwijding in vergelijking met placebo was 0,10 l met budesonide en 0,16 l met prednisolon; het verschil tussen de twee actieve behandelingen was niet statistisch significant. Het percentage patiënten met een klinische verbetering van ten minste 0,15 l in FEV1 na luchtwegverwijding was groter in de vernevelde budesonidegroep (34%) en de prednisolongroep (48%) dan in de placebogroep (18%). De verschillen waren statistisch significant voor beide actieve behandelingen versus placebo ($p < 0,05$) maar niet tussen actieve behandelingen.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens uit lange termijn onderzoeken die stellen dat de meeste kinderen en adolescenten die behandeld worden met geïnhaleerde budesonide een normale lengte bereiken. Er is echter een initieel kleine maar voorbijgaande vermindering in groei (ongeveer 1 cm) waargenomen. Dit komt meestal voor binnen het eerste jaar van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Klinisch –astma

De werkzaamheid van Budesonide Teva vernevelsuspensie werd geëvalueerd in een groot aantal onderzoeken en er is aangetoond dat budesonide doeltreffend is bij zowel volwassenen als kinderen als een- of tweemaal daagse medicatie voor de profylactische behandeling van aanhoudend astma.

Klinisch – kroep

In een aantal onderzoeken bij kinderen met kroep werd Budesonide Teva vernevelsuspensie vergeleken met een placebo. Voorbeelden van representatieve onderzoeken die het gebruik van budesonide vernevelsuspensie 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 bij 87 kinderen (van 7 maanden tot 9 jaar), in het ziekenhuis opgenomen met een klinische diagnose van kroep, uitgevoerd om te bepalen of budesonide vernevelsuspensie de kroepsymptoomscores verbetert of het verblijf in het ziekenhuis verkort. Een beginindosis van budesonide (2 mg) of placebo werd toegediend, opgevolgd door ofwel budesonide 1 mg ofwel placebo om de 12 uur. Budesonide verbeterde de kroepscore significant na 12 en 24 uur en na 2 uur bij patiënten met een initiële kroepscore boven de 3. Het ziekenhuisverblijf was ook 33% korter.

Werkzaamheid bij kinderen met matige tot ernstige kroep

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek vergeleek de werkzaamheid van budesonide vernevelsuspensie en placebo voor de behandeling van kroep bij 83 zuigelingen en kinderen (van 6 maanden tot acht 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 actieve 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij volwassenen is de systemische biologische beschikbaarheid van budesonide na toediening van Budesonide Teva vernevelsuspensie met een vernevelaar ongeveer 15% van de gedeclareerde dosis en 40 – 70% van de dosis die wordt afgeleverd aan de patiënt. Slechts een klein deel van de systemisch beschikbare dosis is afkomstig van doorslikken van de inhalatiesuspensie. De piek plasmaconcentratie na toediening van een eenmalige dosis van 2 mg wordt 10 – 30 minuten na het begin van het inhaleren bereikt en bedraagt ongeveer 4 nmol/l.

Distributie

Het distributievolume bij volwassenen bedraagt ongeveer 3,0 l/kg en de plasma-eiwitbinding is ongeveer 85-90%.

Biotransformatie

Ongeveer 90% van budesonide ondergaat first-pass biotransformatie in de lever via CYP 3A4 tot metabolieten met een lage glucocorticoïd activiteit. De glucocorticoïd activiteit van de belangrijkste metabolieten, 6-beta-hydroxybudesonide en 16-alfa-hydroxyprednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide.

Eliminatie

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

Lineariteit

In klinisch relevante doses is de farmacokinetiek van budesonide dosisproportioneel.

Pediatrische patiënten

Budesonide heeft een systemische klaring van ongeveer 0,5 l/min bij kinderen (4 tot 6 jaar) met astma. Kinderen hebben een klaring per kg lichaamsgewicht die ongeveer 50% hoger is dan volwassenen. De halfwaardetijd van budesonide na inhalatie is ongeveer 2,3 uur bij astmatische kinderen, hetgeen grofweg hetzelfde is als bij gezonde volwassenen. Bij kinderen met astma in de leeftijd van 4-6 jaar is de systemische biologische beschikbaarheid van budesonide na toediening van budesonide vernevelsuspensie met een vernevelaar (Pari LC Jet Plus® met Pari Master®compressor) ongeveer 6% van de gedeclareerde dosis en 26% van de dosis die wordt afgeleverd aan de patiënt. De systemische beschikbaarheid bij kinderen is ongeveer de helft van die bij gezonde volwassenen.

De piekplasmaconcentratie na toediening van een eenmalige dosis budesonide verneveling van 1 mg wordt ongeveer 20 minuten na het begin van het inhaleren bereikt en bedraagt ongeveer 2,4 nmol/l bij kinderen met astma van 4 – 6 jaar. De blootstelling (C_{max} en AUC) aan budesonide na een enkele dosis van 1 mg via verneveling bij kinderen van 4 – 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 acute toxiciteit van budesonide is laag en van dezelfde grootte en type als dat van andere glucocorticosteroiden.

Resultaten uit subacute en chronische toxiciteitsonderzoeken, en uit genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies gaven geen bijzonder risico voor mensen als budesonide in therapeutische doses werd toegediend.

Hoewel er een stijging in incidentie van hersenglioma's bij mannelijke ratten bleek voor te komen, kon dit niet bevestigd worden in een herhaald onderzoek. Beschikbare klinische ervaring duidt er niet op dat budesonide hersenglioma's of andere primaire neoplasmata bij de mens veroorzaakt.

Glucocorticoiden, inclusief budesonide, hebben bij dieren teratogene effecten veroorzaakt, zoals gespleten gehemelte en skeletafwijkingen. Soortgelijke effecten zijn bij de aanbevolen doseringen bij de mens onwaarschijnlijk.

Resultaten uit dierstudies tonen aan dat de aanwezigheid van een overmaat aan prenatale glucocorticosteroiden een verhoogde kans op een intra-uteriene groeistoornis, cardiovasculaire aandoeningen op volwassen leeftijd en permanente veranderingen in de dichtheid van glucocorticoidreceptoren, neurotransmitter turnover en gedrag bij blootstelling aan een dosis beneden het teratogene dosisbereik, geeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumchloride

Budesonide Teva-SKPN-AfsIV32-okt22.docx
Polysorbaat 80 (E433)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Natriumcitraat (E331)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.

Na eerste opening van het foliezakje: 3 maanden.

Geopende ampul: onmiddellijk gebruiken. Alle ongebruikte vloeistof weggoeien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Rechtop bewaren. Bewaar de ampullen in het geopende zakje. Het geopende zakje moet in de doos bewaard worden ter bescherming tegen licht en mag niet bevroren worden. Zie voor de houdbaarheid van het geopende zakje rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen voor eenmalig gebruik van lagedichtheidspolyethyleen. Elke ampul bevat 2 ml suspensie. Strips van 5 ampullen zijn verpakt in een foliezakje en de zakjes zijn in een doos verpakt.

Verpakkingsgrootten:

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 of 60 ampullen voor eenmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Budesonide Teva vernevelsuspensie kan worden gemengd met 0,9% fysiologisch zout en met oplossingen van terbutaline, salbutamol, natriumcromoglycaat of ipratropiumbromide. Het mengsel moet binnen 30 minuten gebruikt worden.

Elke ampul is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte suspensie dient te worden weggegooid.

Het product is steriel totdat het geopend wordt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V., Laarstraat 16, 2610 Wilrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

0,125mg/ml: BE445822

0,25mg/ml: BE445982

0,50mg/ml: BE445840

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/12/2013

Datum van laatste verlenging: 02/02/2017.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2022.