

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Miflonide Breezhaler 200 microgram inhalatiepoeder, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule van 200 microgram bevat 230 microgram budesonide en geeft 200 microgram budesonide af uit het mondstuk van het toestel bij gebruik samen met de Miflonide Breezhaler (naam inhalator).

Hulpstof met bekend effect:

De capsules van 200 microgram bevatten 24,77 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, harde capsule.

De capsule van 200 microgram heeft een lichtroze, opake dop en een kleurloos, doorschijnend lichaam, bedrukt met het logo /BUDE 200.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Miflonide Breezhaler is geïndiceerd bij astmalijders van 6 jaar oud en ouder voor een langdurige ontstekingsremmende controle van een persisterend astma en voor profylaxe van acute exacerbaties van astma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet zorgvuldig bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast tot de laagste dosering die volstaat om de astmasymptomen te controleren. De laagste dosering in één capsule is 200 microgram. Als een dosis van minder dan 200 microgram per keer vereist is, kan dit product niet worden gebruikt. Miflonide Breezhaler is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.3).

Volwassenen:

De behandeling van volwassenen met een licht astma mag worden gestart met de minimale efficiënte dosering van 200 microgram eenmaal per dag.

De gebruikelijke dagelijkse aanbevolen dosering is 200-1600 microgram verdeeld in 2 giften. De onderhoudsdosering moet de laagste dosering zijn waarmee het astma efficiënt onder controle kan worden gehouden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten (6 jaar en ouder):

Bij gebrek aan klinische ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar mag Miflonide Breezhaler in die leeftijdsgroep niet worden gebruikt.

De behandeling van kinderen van 6 jaar oud en ouder met een licht astma mag worden gestart met een dosering van 200 microgram eenmaal per dag. De gebruikelijke aanbevolen dagelijkse dosering is

200-400 microgram verdeeld in 2 giften per dag. In ernstige gevallen van astma kunnen doseringen tot 800 microgram per dag in verdeelde doses noodzakelijk zijn.

Als onderhoudsdosering moet de laagste dosering worden gegeven waarmee het astma efficiënt onder controle kan worden gehouden.

Patiënten met onderhoudsbehandeling van orale glucocorticosteroiden

De dosering van orale glucocorticosteroiden kan mogelijk door Miflonide Breezhaler worden vervangen of aanzienlijk verlaagd terwijl de astma onder controle gehouden wordt. Bij overschakeling van behandeling met orale steroïden op Miflonide Breezhaler moet de patiënt zich in een vrij stabiele fase bevinden. Gedurende ongeveer 10 dagen moet een hoge dosis budesonide worden gegeven in combinatie met de eerder gebruikte orale steroïde. Daarna moet de orale dosis geleidelijk worden verlaagd (met bijvoorbeeld 2,5 mg prednisolon of het equivalent per maand) tot de laagst mogelijke dosering. In veel gevallen is het mogelijk om de orale steroïde volledig door Miflonide Breezhaler te vervangen. Voor meer informatie over het stopzetten van corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen aanwijzingen dat de dosering moet worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie. Gezien de farmacokinetische gegevens over budesonide per os is het onwaarschijnlijk dat de systemische blootstelling aan het geneesmiddel bij dergelijke patiënten in klinisch significante mate zal veranderen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen aanwijzingen dat de dosering moet worden aangepast bij patiënten met leverinsufficiëntie. Aangezien budesonide echter overwegend wordt geklaard door levermetabolisme, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Miflonide Breezhaler bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie zullen waarschijnlijk geen klinisch significante verandering van de blootstelling aan het geneesmiddel vertonen te oordelen naar de farmacokinetische gegevens betreffende budesonide per os (zie rubriek 5.2).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten ouder dan 65 jaar een andere dosering nodig hebben dan die die bij jongere volwassen patiënten wordt gebruikt.

Toediening

Bij het overschakelen van het ene op het andere inhalatietoestel, moet de dosering opnieuw individueel getitreerd worden. Het wordt aanbevolen om de mond na elke toediening goed met water te spoelen en het spoelwater daarna uit te spuwen om heesheid, irritatie van de keel en Candida-infectie van de mond en de keel te voorkomen en mogelijk om het risico op systemische effecten te verlagen. Patiënten dient te worden verteld dat de capsules alleen bedoeld zijn voor inhalatie en niet om door te slikken (zie rubriek 4.4). De inhoud van de capsule wordt ingeademd met een inhalatietoestel, Miflonide Breezhaler genoemd.

De patiënten moeten leren hoe ze het Miflonide Breezhaler inhalatieapparaat goed moeten gebruiken in overeenstemming met de richtlijnen voor de gebruikers om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel de doelgebieden van de longen bereikt.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve longtuberculose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Profylactische aard van de behandeling

De patiënten moeten weten dat inhalatie van budesonide een profylactische behandeling is en dat het regelmatig elke dag moet worden ingenomen voor een optimale controle van het astma, ook als de patiënten asymptomatisch zijn. Budesonide verlicht een acuut bronchospasme niet en is evenmin geschikt voor de primaire behandeling van status astmaticus of andere acute astmatische episoden.

Begeleidende aandoeningen

Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met begeleidende aandoeningen, zoals een latente pulmonale tuberculose en bij patiënten met schimmel- of virusinfecties van de luchtwegen. Die patiënten moeten worden gevolgd als ze Miflonide Breezhaler krijgen als onderhoudstherapie voor astma.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met longaandoeningen zoals bronchiëctasieën en pneumoconiose vanwege de mogelijkheid van schimmelinfecties.

Exacerbaties van astma

Bij acute exacerbaties van astma moet de dosering van budesonide worden verhoogd of moet een aanvullende behandeling met een korte kuur van orale corticosteroiden en/of een antibioticum worden gestart als er een infectie is. Budesonide is niet bestemd voor een snelle verlichting van acute episoden van astma; dan is een kortwerkende inhalatiebronchodilatator vereist.

Paradoxaal bronchospasme

Zoals met andere inhalatietherapieën kan in zeldzame gevallen na toediening een paradoxaal bronchospasme optreden met een onmiddellijke toename van de wheezing. Als dat gebeurt, moet de inhalatiebehandeling met Miflonide onmiddellijk worden stopgezet, moet de patiënt worden geëvalueerd en moet zo nodig een andere behandeling worden gestart.

De patiënten moeten de raad krijgen om contact op te nemen met hun arts als het astma verslechtert (hogere frequentie van gebruik van kortwerkende inhalatiebronchodilatoren of persisterende respiratoire symptomen). De patiënt moet opnieuw worden geëvalueerd en er moet worden overwogen om de ontstekingsremmende behandeling te verhogen of de dosering van het inhalatiecorticosteroid of orale corticosteroid te verhogen.

Systemische effecten

Er kunnen systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden optreden, vooral bij gebruik van hoge doseringen gedurende lange tijd. Dergelijke effecten zullen bij een inhalatiebehandeling echter minder vaak optreden dan met orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn hyperadrenocorticisme/cushingsyndroom, cushingoïde trekken, bijniersuppressie, afname van de groeisnelheid bij kinderen en adolescenten, een daling van de botdichtheid, cataract, glaucoom en minder vaak allerlei psychologische of gedragseffecten waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Daarom is het belangrijk de dosering van het inhalatiecorticosteroid aan te passen tot de laagste dosering waarmee het astma onder controle kan worden gehouden.

Een verminderde leverfunctie beïnvloedt de eliminatie van corticosteroiden, wat leidt tot een tragere eliminatie en een hogere systemische blootstelling. Wees bedacht op mogelijke systemische effecten.

Een langdurige behandeling met hoge doseringen van inhalatiecorticosteroiden, vooral hogere dan de aanbevolen dosering, kan resulteren in een klinisch significante onderdrukking van de bijniere. Die patiënten kunnen tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie vertonen als ze worden blootgesteld aan hevige stress. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie moet een extra dekking met systemische corticosteroiden worden overwogen.

De functie van de bijniere moet regelmatig worden gevolgd als de dosering van het systemische steroid wordt verlaagd bij het overschakelen van patiënten van systemische corticosteroiden op inhalatiecorticosteroiden en bij patiënten bij wie hoge doseringen worden gebruikt gedurende lange perioden.

Effect op de groei

Het wordt aanbevolen de lichaamslengte van kinderen die een langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroiden krijgen, regelmatig te controleren. Als wordt opgemerkt dat de groeisnelheid afneemt, moet de behandeling opnieuw worden herzien teneinde de dosering van de inhalatiecorticosteroiden zo mogelijk te verlagen tot de laagste dosering waarmee de symptomen van astma goed onder controle kunnen worden gehouden. De voordelen van de behandeling met corticosteroiden en de mogelijke risico's op vertraging van de groei moeten zorgvuldig afgewogen worden. Bovendien moet worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een kinderpneumoloog. De langetermijneffecten van die vertraging van de groeisnelheid bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden waaronder de impact op de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd zijn niet bekend. De mogelijkheid van een "inhaalbeweging" na stopzetting van een behandeling met door de mond ingeademde corticosteroiden werd niet goed onderzocht.

Concomiterende geneesmiddelen

Een concomiterende behandeling met itraconazol, ketoconazol, ritonavir of andere krachtige CYP3A4-remmers (bijv. verscheidene azolantimycotica, hiv-proteaseremmers en macrolideantibiotica) moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Orale candidiase kan optreden tijdens behandeling met inhalatiecorticosteroiden. Die infectie moet worden behandeld met een geschikte antifungusbehandeling en bij sommige patiënten kan stopzetting van de behandeling noodzakelijk zijn (zie ook rubriek 4.2).

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een 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 cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Speciale voorzorgen:

Patiënten die een behandeling met steroiden starten

Gewoonlijk wordt een therapeutisch effect verkregen binnen 10 dagen. Bij patiënten met een overdreven secretie van mucus in de bronchi kan aanvankelijk een kort (ongeveer 2 weken) schema van extra corticosteroiden worden gegeven.

Steroïddependente patiënten

De patiënt moet in een relatief stabiele fase zijn wanneer van behandeling met orale steroiden wordt overgeschakeld op Miflonide Breezhaler. Er moet een hoge dosering van budesonide worden gegeven in combinatie met het vroeger gebruikte orale steroïd gedurende ongeveer 10 dagen. Daarna moet de orale dosering geleidelijk worden verlaagd (met bijvoorbeeld 2,5 mg prednisolon of equivalent per maand) tot het laagst mogelijke niveau. In veel gevallen is het mogelijk om de orale steroiden geheel te vervangen door Miflonide Breezhaler.

Tijdens overschakeling van een behandeling met orale steroiden op Miflonide Breezhaler zal een aantal patiënten een verminderd algemeen steroïdeffect gewaarworden. Vroegere allergische symptomen zoals rinitis en eczeem kunnen weer de kop opsteken en de patiënten kunnen lijden aan lethargie, spier- of gewrichtspijn en soms nausea en braken. In die gevallen kan een actieve medische ondersteuning noodzakelijk zijn om de patiënten ertoe aan te moedigen om de behandeling met Miflonide Breezhaler voort te zetten en het orale steroïd verder stop te zetten tenzij dat medisch niet verantwoord is.

Een allergie moet worden behandeld met antihistaminica en/of topische preparaten zoals topische corticosteroiden. Ook kan een tijdelijke verhoging van de dosering van het orale steroïd gewettigd zijn. Een behandeling met extra systemische corticosteroiden of budesonide mag niet ineens worden stopgezet. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de eerste paar maanden na overschakeling van systemische corticosteroiden op inhalatiebudesonide om er zeker van te zijn dat de bijnierschorsreserve van de patiënt toereikend is om specifieke crisissituaties aan te kunnen zoals een trauma, chirurgie of ernstige infecties.

Onjuiste toedieningsweg

Er zijn meldingen geweest van patiënten die de Miflonide Breezhaler-capsules niet in het inhalatietoestel hadden geplaatst, maar ze per ongeluk hadden doorgeslikt. De meeste keren dat dit gebeurde, ging dit niet gepaard met bijwerkingen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de patiënt te vertellen hoe Miflonide Breezhaler op de juiste manier moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2). Als de ademhaling niet verbetert bij een patiënt aan wie Miflonide Breezhaler is voorgeschreven, dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te vragen hoe de patiënt Miflonide Breezhaler gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Middelen die leiden tot remming van CYP3A4

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers, waaronder cobicistat-bevattende producten vergroot naar verwachting het risico van systemische bijwerkingen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het nadeel van het grotere risico van systemische bijwerkingen van het gebruik van corticosteroiden, in welk geval patiënten nauwlettend moeten worden gecontroleerd op deze bijwerkingen.

Budesonide wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4 en dat is ook de oorzaak van het sterke eerstestapgemetabolisme. Gelijktijdige toediening van bekende CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amiodaron, claritromycine, telitromycine en erytromycine) kan de systemische blootstelling aan budesonide sterk verhogen (zie rubriek 4.4). Concomiterend gebruik van krachtige CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Als dat niet mogelijk is, moet het tijdsinterval tussen de toediening van geneesmiddelen die met elkaar in interactie treden, zo sterk mogelijk worden verlengd en moet de bijnierschorsfunctie worden gevolgd. Ook kan worden overwogen om de dosering van budesonide te verlagen.

Beperkte gegevens over die interactie bij inhalatie van budesonide in hoge dosering wijzen erop dat de plasmaconcentraties sterk kunnen stijgen (gemiddeld met factor vier) als itraconazol 200 mg eenmaal per dag wordt toegediend samen met budesonide via inhalatie (één enkele dosis van 1000 µg).

Middelen die leiden tot inductie van CYP3A4

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) verhoogt het metabolisme van en verlaagt de systemische blootstelling aan budesonide (zie rubriek 5.2). Het is niet bekend of dat een invloed heeft op de pulmonale blootstelling.

Verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroiden werden waargenomen bij vrouwen die ook werden behandeld met oestrogenen en contraceptieve steroïden, maar er werd geen effect waargenomen met budesonide en concomiterende inname van laaggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva.

Aangezien de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn, zou een ACTH-stimulatietest om hypofyse-insufficiëntie op te sporen fout-negatieve resultaten (lage waarden) kunnen geven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende en goed-gecontroleerde onderzoeken verricht met Miflonide bij zwangere vrouwen. In de meeste resultaten van prospectief epidemiologisch onderzoek en wereldwijde post-marketing gegevens kon geen verhoogd risico worden ontdekt van bijwerkingen voor de foetus en pasgeborene door het gebruik van inhalatiebudesonide tijdens de zwangerschap. Het is belangrijk voor zowel de foetus als de moeder dat tijdens de zwangerschap wordt doorgegaan met passende astmabehandeling. Zoals ook voor andere geneesmiddelen geldt die tijdens de zwangerschap worden gebruikt, moeten bij het gebruik van budesonide de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de nadelen voor de foetus.

De laagste werkzame dosering budesonide die nodig is om de astma voldoende onder controle te houden, moet worden gebruikt.

Gegevens over ongeveer 2000 blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico bij gebruik van budesonide via inhalatie. In dieronderzoek is aangetoond dat glucocorticoïden misvormingen kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Dat is waarschijnlijk niet relevant voor de mens bij toediening van de aanbevolen inhalatiedoseringen.

In dieronderzoek werd ook aangetoond dat een teveel aan prenatale glucocorticoïden een hoger risico op intra-uteriene groeiachterstand, hart- en vaataandoeningen op volwassen leeftijd en blijvende veranderingen van de dichtheid van glucocorticoïdreceptoren, de turnover van neurotransmitters en het gedrag kunnen veroorzaken bij een blootstelling die ruim beneden de teratogene doseringen ligt.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. In therapeutische doseringen van budesonide zijn echter geen effecten op het zogende kind te verwachten. Budesonide mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Een onderhoudstherapie met budesonide via inhalatie (200 of 400 microgram tweemaal per dag) bij vrouwen met astma die borstvoeding geven, resulteert in een verwaarloosbare systemische blootstelling van met moedermelk gevoede zuigelingen aan budesonide. In een farmacokinetische studie werd de dosering die de zuigeling per dag binnenkreeg met beide doseringen, geraamd op 0,3% van de dagdosering van de moeder en de gemiddelde plasmaconcentraties bij zuigelingen werden geraamd op 1/600e van de concentraties in het plasma van de moeder in de veronderstelling dat de orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling 100% is. De plasmaconcentraties van budesonide bij zuigelingen waren alle lager dan de meetlimiet.

Op grond van gegevens over budesonide via inhalatie en het feit dat budesonide lineaire FK eigenschappen vertoont binnen de therapeutische doseringen na nasale, orale en rectale toediening en inhalatie, zal de blootstelling van het zogende kind bij gebruik van therapeutische doseringen van budesonide allicht laag zijn.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van budesonide en de effecten ervan op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij ratten had subcutane toediening van budesonide geen nadelig effect op de vruchtbaarheid. Er is geen speciale aanbeveling voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

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

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Het is onwaarschijnlijk dat er een dergelijk effect zal optreden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden gegroepeerd volgens hun frequentie. Die laatste wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 toont bepaalde bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met budesonide. De bijwerkingen werden samengevoegd volgens de MedDRA-standaardorgaanklassen.

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Orofaryngeale candidiase
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Onmiddellijke en late overgevoelighedsreacties waaronder uitslag, contactdermatitis, urticaria, angio-oedeem, jeuk en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	
Zelden	Tekenen en symptomen van systemische effecten van corticosteroiden, waaronder bijniersuppressie, afname van de groeisnelheid*, hypoadrenocorticisme, hyperadrenocorticisme, cushingsyndroom
Psychische stoornissen	
Zelden	Rusteloosheid, zenuwachtigheid, gedragsveranderingen (overwegend bij kinderen)
Soms	Angst, depressie**
Niet bekend	Slaapstoornissen, psychomotorische hyperactiviteit, agressie
Oogaandoeningen	
Soms	Cataract***, wazig zien****
Zelden	Glaucoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dysfonie, hoest, heesheid, irritatie van de keel
Zelden	Bronchospasme, met inbegrip van paradoxaal bronchospasme
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Spierspasme, tremor
Zelden	Daling van de botdichtheid

*zie verder pediatrie patiënten

**Klinische onderzoeken met 13119 patiënten die inhalatiebudesonide en 7278 patiënten die een placebo gebruikten, zijn gepoold. De frequentie van angst was 0,52% bij het gebruik van inhalatiebudesonide en 0,63% bij een placebo; die van depressie was 0,67% bij het gebruik van inhalatiebudesonide en 1,15% bij een placebo.

***Bij placebo-gecontroleerde onderzoeken werd cataract even vaak (met frequentie 'soms') waargenomen in de placebogroep.

****zie ook rubriek 4.4.

Er is een hoger risico op pneumonie bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde COPD die een behandeling met inhalatiecorticosteroiden starten. Bij een gewogen evaluatie van de samengevoegde resultaten van 8 klinische studies met in het totaal 4643 COPD-patiënten die werden behandeld met budesonide, en 3643 patiënten die werden gerandomiseerd naar een behandeling zonder inhalatiecorticosteroiden, werd geen hoger risico op pneumonie aangetoond. De resultaten van de eerste 7 van die 8 studies werden gepubliceerd als een meta-analyse.

Soms treden mogelijk tekenen of symptomen op van systemische bijwerkingen van glucocorticosteroiden bij het gebruik van inhalatieglucocorticosteroiden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosering, blootstellingsduur, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan corticosteroiden en individuele gevoeligheid.

Pediatrie patiënten

Gezien het risico op groeiachterstand in de pediatrie populatie moet de groei worden gevolgd zoals beschreven in rubriek 4.4.

Heesheid en irritatie van de keel zijn reversibel en verdwijnen na stopzetting van de behandeling, verlaging van de dosering en/of laten rusten van de stem.

Als een Candida-infectie van de orofarynx optreedt, krijgen de patiënten de raad om de mond na elke toediening met water te spoelen of de tanden te poetsen. In dergelijke gevallen zal de infectie meestal reageren op een topische behandeling met antifungusmiddelen zonder dat de behandeling met Budesonide hoeft te worden stopgezet.

Zoals met andere inhalatietherapieën is een paradoxaal bronchospasme mogelijk. Als dat gebeurt, moet de behandeling met budesonide onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een andere behandeling worden gestart en moet meteen een behandeling met een snelwerkende inhalatiebronchodilatator worden gegeven.

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De acute toxiciteit van budesonide is laag. Onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnierfunctie is het belangrijkste schadelijke effect van inhalatie van grote hoeveelheden van het geneesmiddel tijdens een korte periode. Er hoeven geen speciale noodmaatregelen te worden genomen. De behandeling met Miflonide moet worden voortgezet in de laagste dosering waarmee het astma goed onder controle kan worden gehouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, inhalatiemiddelen; glucocorticoïden.

ATC-code: R 03 BA 02

Budesonide is een corticosteroïd met een topische werking. Zoals andere inhalatiecorticosteroïden oefent budesonide zijn farmacologische effecten uit via interactie met intracellulaire glucocorticoïdreceptoren. De productie van veel verschillende cytokines, chemokines, enzymen en celadhesiemoleculen wordt geremd. Het maximale effect bij behandeling met budesonide inhalatiepoeder wordt bereikt ongeveer 10 dagen na de start van de behandeling. Regelmatig gebruik van budesonide verlaagt de chronische ontsteking in astmatische longen. Budesonide verbetert hierbij de longfunctie en de astmasymptomen, vermindert de bronchiale hyperreactiviteit en voorkomt exacerbaties van astma.

Pediatrische patiënten

Hoewel er geen specifieke gegevens beschikbaar zijn m.b.t. Miflonide Breezhaler zijn er geen gegevens m.b.t. geïnhaleerde budesonide, toegediend d.m.v. verschillende types inhalatoren bij 157 kinderen van 5-16 jaar, die wijzen op een verhoogd optreden van posterieur-subcapsulaire cataract.

Invloed op cortisolconcentratie in plasma

Studies met budesonide bij gezonde vrijwilligers hebben dosisgerelateerde effecten aangetoond op de hoeveelheid cortisol in plasma en urine. Bij de aanbevolen doses toonden gegevens van een ander inhalatiemiddel met budesonide een aanzienlijk zwakker effect op de bijnierfunctie aan dan prednison 10 mg, zoals aangetoond door een ACTH-test.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De hoeveelheid budesonide die in de longen neerslaat, wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening wordt de piekconcentratie bereikt binnen 5-10 minuten. Er slaat ongeveer 25-30% van een eenmalige dosis neer in de longen. Slechts 10 tot 13% van de ingeslikte fractie van een ingeademde dosis is biologisch beschikbaar wegens een significant presystemisch metabolisme in de lever.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van budesonide is 85 tot 90% bij concentraties van 1 tot 100 nmol/l. Budesonide wordt ruim verspreid over de weefsels. Het distributievolume van budesonide in evenwichtstoestand is ongeveer 183 tot 301 liter.

Budesonide gaat over in de moedermelk; de verhouding concentratie in moedermelk/plasmaconcentratie is ongeveer 0,46. De dosering die de zuigeling per dag binnenkrijgt, wordt geraamd op 0,3% van de dagdosering van de moeder en de gemiddelde plasmaconcentratie bij de zuigeling wordt geraamd op 1/600e van de concentraties in het plasma van de moeder, zelfs in de veronderstelling dat de orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling volledig is.

Biotransformatie

Budesonide wordt niet in de longen gemetaboliseerd. Na absorptie wordt budesonide sterk gemetaboliseerd in de lever en omgezet tot metabolieten (waaronder 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -hydroxyprednisolon) met een lage glucocorticosteroidactiviteit.

Budesonide wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4 en het metabolisme kan worden beïnvloed door bekende remmers of inductoren van dat enzym (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Bij vrijwilligers die radioactief gemerkt budesonide hadden ingeademd (via een doseeraerosol), werd ongeveer 32% van de afgeleverde dosis in de urine teruggevonden en 15% in de feces.

Na inhalatie werd budesonide niet gedetecteerd in de urine, maar wel 16 α -hydroxyprednisolon.

De plasmaklaring van budesonide na intraveneuze toediening is hoog (84 l/uur). De eliminatiehalfwaardetijd van budesonide was ongeveer 2,8 tot 5 uur.

Speciale populaties

Ouderen (boven 65 jaar)

De farmacokinetiek van budesonide bij toediening als Miflonide Breezhaler werd niet onderzocht bij oudere patiënten. Te oordelen naar de beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 65 jaar is er evenwel geen significant verschil in de farmacokinetiek tussen ouderen en jongere volwassenen na orale en intraveneuze toediening van budesonide.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van budesonide bij toediening als Miflonide Breezhaler werd niet onderzocht in de pediatrische populatie. Gegevens met andere budesonideproducten voor inhalatie wijzen er evenwel op dat de klaring bij kinderen ouder dan 3 jaar gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht ongeveer 50% hoger is dan bij volwassenen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van geïnhaleerd budesonide is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er is evenwel gerapporteerd dat de systemische beschikbaarheid van budesonide

2,5-maal hoger was na orale toediening bij patiënten met cirrose dan bij gezonde controlepersonen. Een lichte leverinsufficiëntie blijkt maar weinig effect te hebben op de systemische blootstelling aan oraal budesonide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig van studies van toxiciteit bij herhaalde dosering, alsook van studies van sensibilisering van de huid, mutageniciteit en carcinogeniciteit, duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij gebruik van de voorziene therapeutische doseringen.

Reproductietoxiciteit

Glucocorticosteroiden, waaronder budesonide, hebben teratogene effecten veroorzaakt bij dieren, waaronder gespleten gehemelte en skeletafwijkingen. Dat soortgelijke effecten optreden bij mensen bij therapeutische doses wordt als onwaarschijnlijk beschouwd.

Bij ratten traden geen teratogene effecten op na toediening van 0,25 microgram/kg inhalatiebudesonide. Subcutaan toegediend budesonide vertoonde teratogene effecten bij doses groter dan of gelijk aan 100 microgram/kg/dag bij ratten en doses groter dan of gelijk aan 5 microgram/kg/dag bij konijnen met een maternale blootstellingsgrens van respectievelijk ongeveer 2,4 en 0,24 keer de maximale inhalatiedosis bij mensen van 400 microgram/dag, op grond van lichaamsoppervlakte. Bij een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek waren er bij ratten waarbij budesonide subcutaan werd toegediend, geen effecten op de drachtige ratten of hun jongen. Zoals ook bij andere glucocorticoiden het geval is, blijkt subcutaan toegediend budesonide teratogeen en foetotoxisch (verminderde levensvatbaarheid van jongen) te zijn bij ratten. Foetotoxiciteit werd ook waargenomen bij konijnen (afname van groeisnelheid en dood van foetus bij maternaal toxische dosisniveaus).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat (bevat kleine hoeveelheden melkproteïnen).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pvc/PVDC/aluminium blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 10 harde capsules.

Een enkele verpakking met 2 x 10 of 6 x 10 harde capsules en 1 inhalator.

Multipacks met 120 (pakket van 2 enkele verpakkingen van 6 x 10) harde capsules en 2 inhalatoren.

Multipacks met 180 (pakket van 3 enkele verpakkingen van 6 x 10) harde capsules en 3 inhalatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het is belangrijk dat de patiënt begrijpt dat de gelatinecapsules heel sporadisch kunnen breken, en dat na inhalatie kleine stukjes gelatine in de mond of de keel kunnen komen. U kan uw patiënt geruststellen dat gelatine zacht wordt in de mond, waarna het doorgeslikt kan worden. Door de capsule niet vaker dan éénmaal te doorprikken, wordt de kans dat de capsule breekt kleiner.

De capsule dient pas verwijderd te worden uit de verpakking onmiddellijk voor gebruik.

Instructies voor hantering en gebruik

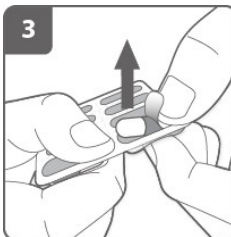


1 Haal de beschermdop eraf



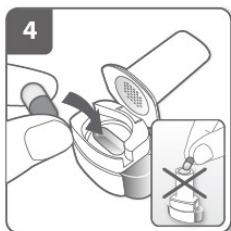
2 Open de inhalator

Houd het onderstuk van de inhalator stevig vast en kantel het mondstuk. Zo gaat de inhalator open.



3 Bereid de capsule voor

Haal onmiddellijk vóór gebruik, met droge handen, één capsule uit de blisterverpakking.
Slik de capsule niet in.



4 Voer de capsule in

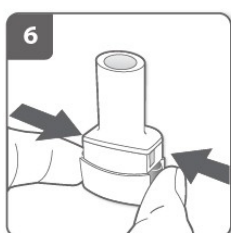
Leg de capsule in de capsulehouder.

Plaats nooit een capsule direct in het mondstuk.



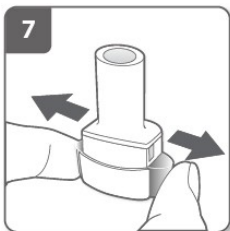
5 Sluit de inhalator

Sluit de inhalator totdat u een 'klik' hoort.



6 Doorboor de capsule

- Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar boven gericht.
- Doorboor de capsule door tegelijkertijd stevig op beide zijknoppen te drukken. **Doe dit slechts eenmaal.**
- U moet een 'klik' horen als de capsules wordt doorgeboord.

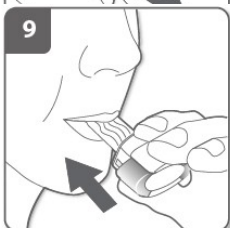


Laat de zijknoppen volledig los



Adem uit

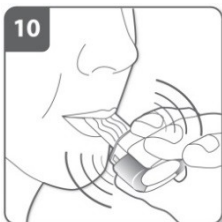
Adem volledig uit alvorens het mondstuk in de mond te nemen.
Blaas niet in het mondstuk.



Inhaleer het geneesmiddel

Om het geneesmiddel diep in uw luchtwegen in te ademen:

- Houd de inhalator vast zoals getoond op de afbeelding. De zijknoppen moeten naar links en rechts wijzen. Druk niet op de zijknoppen.
- Plaats het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen stevig rond het mondstuk
- Adem snel maar regelmatig in en zo diep als u kunt.



Opmerking:

Als u inademt door de inhalator draait de capsule rond in de houder en moet u een zoemend geluid horen. U kunt een zoete smaak gewaarworden wanneer het geneesmiddel in uw longen gaat.

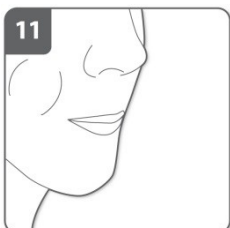
Aanvullende informatie

Af en toe kunnen zeer kleine stukjes van de capsule voorbij het scherm geraken en in uw mond terechtkomen. Als dit gebeurt, kunt u deze stukjes voelen op uw tong. Het is niet schadelijk als deze stukjes worden ingeslikt of ingeademd. De kans dat de capsule verbrijzelt, neemt toe als de capsule per ongeluk meermaals (stap 6) wordt doorboord.

Als u geen zoemend geluid hoort

Het kan zijn dat de capsule vastzit in de capsulehouder. Als dit voorvalt:

- Open de inhalator en maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Druk niet op de zijknoppen.
- Sluit de inhalator en inhaleer het geneesmiddel opnieuw door stappen 8 en 9 te herhalen.



Houd uw adem in

Nadat u het geneesmiddel hebt ingeademd:

- Houd uw adem minstens 5-10 seconden lang in of zolang u zich hierbij comfortabel voelt. Terwijl u de inhalator uit uw mond haalt.
- Adem vervolgens uit.

- Open de inhalator om na te gaan of er poeder is achtergebleven in de capsule.

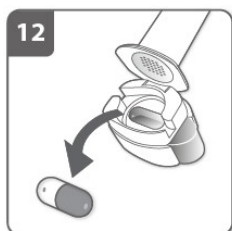
Als er poeder is achtergebleven

- Sluit de inhalator
- Herhaal stappen 8, 9, 10 en 11.

De meeste mensen zijn in staat om de capsules met één of twee inhalaties te legen.

Aanvullende informatie

Als de capsules leeg is, hebt u voldoende van uw geneesmiddel ingenomen.



- Open het mondstuk nogmaals en verwijder de lege capsule door deze uit de capsulehouder te tikken. Gooi de lege capsule weg met uw huishoudelijk afval.
Als uw voorschrift vereist dat u meer dan één capsule inneemt, herhaalt u stappen 3-12, zoals nodig.

Als u klaar bent met het innemen van uw geneesmiddel

- Sluit de inhalator en vervang de beschermdop.

Spoel uw mond goed met water na het gebruik van uw geneesmiddel. Spuw het spoelwater uit. Dit vermindert de kans op een schimmelinfectie in de mond (spruw).

Berg de capsules niet op in het Miflonide Breezhaler-inhalatieapparaat.

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

Novartis Pharma NV, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE218531

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 oktober 2000

Datum van laatste hernieuwing: 24 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2017

Goedkeuring: 06/2017