

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide Easyhaler 200 microgram/dosis inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een afgemeten dosis bevat 200 microgram budesonide.

Met de easyhaler inhalator bevat de afgegeven dosis (ex-actuator) dezelfde hoeveelheid werkzaam bestanddeel als de afgemeten dosis (ex-reservoir).

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte, matig ernstige en ernstige, persisterende astma.

(Opmerking: Budesonide Easyhaler is niet geschikt voor de behandeling van acute astma aanvallen.)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het therapeutische effect begint na enkele dagen, en het maximale effect wordt enkele weken na het begin van de behandeling bereikt.

Als een patiënt van andere inhalatiemiddelen overgaat op de Budesonide Easyhaler, dient de behandeling individueel te worden ingesteld. Men dient rekening te houden met de eerder gebruikte actieve stof, het doseringsschema en de wijze van toediening.

De patiënten dienen een aanvangsdosis van het inhalatiemiddel voorgeschreven te krijgen die past bij de ernst of het controleniveau van hun ziekte. De dosering dient te worden aangepast tot controle is bereikt en dan te worden ingesteld op de laagste dosering waarbij de astma effectief onder controle wordt gehouden.

Indien nodig zijn lagere sterktes van Budesonide Easyhaler beschikbaar voor geschikte dosis aanpassing.

De aanvangsdosis voor volwassenen (inclusief ouderen en jongeren van 12 tot 17 jaar) met een lichte vorm van astma (Stap 2) en voor kinderen van 6 tot 11 jaar is 200-400 microgram/dag. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot 800 microgram/dag. Bij volwassen patiënten met matig ernstige (Stap 3) en ernstige (Stap 4) astma kan de aanvangsdosis tot 1600 microgram/dag zijn. De onderhoudsdosis dient aangepast te worden aan de behoefte van de individuele patiënt, rekening houdend met de ernst van de ziekte en de klinische respons van de patiënt.

Tweemaal daagse dosering

Volwassenen met lichte, matige of ernstige astma (inclusief ouderen en jongeren van 12 tot 17 jaar): De gebruikelijke onderhoudsdosis is tweemaal daags 100-400 microgram. Gedurende periodes van ernstige astma kan de dosis worden verhoogd tot 1600 microgram per dag, verdeeld over (twee) aparte doseringen en vervolgens verlaagd worden als de astma stabiel is.

Kinderen van 6 tot 11 jaar:

De gebruikelijke onderhoudsdosis is tweemaal daags 100-200 microgram. De dosis kan zo nodig verhoogd worden tot 800 microgram per dag, verdeeld over (twee) aparte doseringen en vervolgens worden verlaagd als de astma stabiel is.

Eenmaal daagse dosering

Volwassenen met lichte tot matige astma (inclusief ouderen en jongeren van 12 tot 17 jaar): Bij patiënten die nooit eerder inhalatiecorticosteroiden hebben gebruikt, is de gebruikelijke onderhoudsdosering eenmaal daags 200-400 microgram. Een eenmaal daagse dosering tot 800 microgram kan worden gebruikt bij patiënten die met tweemaal daags inhalatiecorticosteroiden (zoals budesonide of beclomethason dipropionaat) al onder controle zijn.

Kinderen van 6 tot 11 jaar met lichte tot matige astma:

Bij patiënten die nooit eerder steroïden hebben gebruikt of patiënten die met tweemaal daags inhalatiecorticosteroiden (zoals budesonide of beclomethason dipropionaat) al onder controle zijn, is de gebruikelijke onderhoudsdosering eenmaal daags 200-400 microgram.

De patiënt dient overgezet te worden naar een eenmaal daagse dosering die even hoog is als de totale dagelijkse dosis (rekening houdend met het geneesmiddel en de wijze van toediening). Vervolgens dient de dosering verlaagd te worden tot de minimale hoeveelheid die nodig is om de astma goed onder controle te houden. De patiënten dienen de eenmaal daagse dosis 's avonds te nemen. Het is belangrijk dat de dosis consequent en elke avond op dezelfde tijd wordt genomen.

Er bestaan onvoldoende gegevens om patiënten te kunnen aanbevelen om van nieuwere inhalatiecorticosteroiden over te stappen op eenmaal daags Budesonide Easyhaler.

De patiënten, vooral degenen die de eenmaal daagse behandeling krijgen, dient te worden aangeraden dat ze, indien hun astma verergert (b.v. toegenomen gebruik van bronchodilatoren of persisterende ademhalingsproblemen), de dosis corticosteroiden verdubbelen door deze tweemaal daags te gebruiken. Bovendien dient hun aangeraden te worden zo spoedig mogelijk hun arts te raadplegen.

Een snelwerkende geïnhaleerde bronchodilatator dient te allen tijde beschikbaar te zijn om de acute verschijnselen van astma te verminderen.

Patiënten die behandeld worden met orale glucocorticosteroiden

De overgang van orale corticosteroiden naar inhalatiecorticosteroiden en de daaropvolgende behandeling dient met zorg te geschieden. De patiënt dient redelijk stabiel te zijn voordat hij met een hoge dosering inhalatiesteroïden begint door middel van een tweemaal daagse dosering naast zijn gebruikelijke onderhoudsdosering van de systemisch werkende 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 milligram prednisolon of het equivalent) naar een zo laag mogelijke dosering. Bij sommige patiënten is het mogelijk om de orale corticosteroiden volledig te vervangen door inhalatiecorticosteroiden.

Wijze van toediening

Alleen voor inhalatie. Budesonide Easyhaler inhalatiepoeder moet regelmatig gebruikt worden om een optimale respons te verkrijgen.

Instructies voor gebruik en toepassing

Er moet voor gezorgd worden dat de patiënt wordt ingelicht over het gebruik van het inhalatieapparaat door een dokter of apotheker.

De easyhaler is een door inademingssnelheid bepaald inhalatieapparaat. Hierbij volgt het geneesmiddel de ingeademde lucht naar de luchtwegen wanneer de patiënt door het mondstuk inademt.

Opmerking: Het is belangrijk dat de patiënt op het volgende wordt gewezen:

- De gebruiksaanwijzing die meegeleverd wordt in de bijsluiter van elke inhalator moet goed gelezen worden
- Het wordt aanbevolen de inhalator na opening van het plastic zakje in het beschermende omhulsel te bewaren, om de stabiliteit van het product tijdens gebruik te waarborgen en de inhalator te beschermen tegen verkeerd gebruik
- Vóór inhalatie dient het apparaat geschud en geactiveerd te worden
- Men moet, in zittende of staande positie, krachtig en diep door het mondstuk inademen om ervoor te zorgen dat een optimale dosis de longen bereikt
- Men mag nooit door het mondstuk uitademen, omdat dit de afgemeten dosering kan verlagen. Indien dit toch gebeurt, dient de patiënt het mondstuk op het tafelloppervlak of in de handpalm te legen en de procedure te herhalen
- De inhalator mag niet meer dan eenmaal geactiveerd worden zonder het poeder te inhaleren. Indien dit toch gebeurt, dient de patiënt het mondstuk op het tafelloppervlak of in de handpalm te legen en de procedure te herhalen
- Na gebruik moet altijd het stofkapje weer op het mondstuk geplaatst worden en het beschermende omhulsel gesloten, dit ter voorkoming van het onbedoeld activeren van de inhalator (dit kan leiden tot overdosering of onderdosering bij een volgend gebruik)
- Na inhalatie van de voorgeschreven dosis dient de mond met water gespoeld te worden of de tanden te worden gepoetst, om de kans op orofaryngeale candidiasis en heesheid tot het minimum te beperken
- Het mondstuk dient met regelmaat te worden schoongemaakt met een droge doek. Er mag nooit water gebruikt worden voor het schoonmaken omdat het poeder gevoelig is voor vocht
- De Budesonide Easyhaler dient vervangen te worden als de teller op 0 staat, ook indien er nog zichtbaar poeder in de inhalator aanwezig is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 (lactose, dat kleine hoeveelheden melkeiwitten bevat).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Budesonide Easyhaler is niet bedoeld voor de behandeling van een acute dyspnoe of status asthmaticus. In deze gevallen zal een kortwerkende inhalatiebronchodilatator toegediend worden.

De patiënten dienen zich ervan bewust te zijn dat het Budesonide Easyhaler inhalatiepoeder een profylactische behandeling is en daarom regelmatig gebruikt moet worden, ook wanneer zich geen symptomen voordoen, om maximaal profijt te krijgen, en dat de behandeling niet abrupt gestaakt mag worden.

Bepaalde patiënten die aan hoge urgentiedosissen van corticosteroiden blootgesteld zijn geweest of een langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroiden aan de maximaal aanbevolen dosis hebben ondergaan kunnen eveneens het risico op een verslechterde functie van de bijnierschors lopen. Deze patiënten kunnen bij intense stress tekenen en symptomen van een bijnierschorsinsufficiëntie vertonen. Hierbij moet een bijkomende systemische behandeling met corticosteroiden in overweging worden genomen in het geval van periodes van stress of van een electieve chirurgische ingreep.

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

Bij de overgang van orale therapie op budesonide voor inhalatie kunnen symptomen optreden die voorheen door de systemische behandeling met glucocorticosteroiden onderdrukt werden, bijvoorbeeld verschijnselen als allergische rhinitis, eczeem, spierpijn en gewrichtspijn. Er dient een specifieke behandeling te worden gegeven voor deze verschijnselen.

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 budesonide voor inhalatie en het stoppen met orale corticosteroiden, tenzij er klinische verschijnselen zijn die op het tegendeel wijzen, bijvoorbeeld verschijnselen die wijzen op adrenale insufficiëntie.

Net als bij andere inhalatietherapieën kan paradoxale bronchospasme optreden, wat zich kan uiten in een plotselinge toename van de piepende ademhaling en kortademigheid na de dosering. Paradoxale bronchospasme reageert op een snelwerkende inhalatiebronchodilatator en dient onmiddellijk te worden behandeld. De behandeling met budesonide dient 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 dyspnoe optreedt, dient een snelwerkende inhalatiebronchodilatator te worden gebruikt en een medische herevaluatie te worden overwogen. Mocht een maximale dosis van inhalatiecorticosteroiden de verschijnselen van astma niet voldoende verminderen, dan dienen patiënten een kortdurende behandeling te krijgen met systemische corticosteroiden. In dat geval is het nodig om de behandeling met inhalatiecorticosteroiden voort te zetten, tegelijk met de behandeling met de systemische corticosteroiden.

Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden kunnen systemische effecten optreden, vooral bij hoge doses die voor lange tijd worden voorgeschreven. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk dan bij gebruik van orale corticosteroiden. De mogelijke systemische effecten omvatten het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, adrenale suppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en zeldzamer een reeks psychische of gedragsstoornissen waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen).

Daarom is het van belang dat de dosis inhalatiecorticosteroiden ingesteld wordt op de laagste dosis waarbij de astma nog effectief onder controle wordt gehouden.

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.

Een orale candidiasis kan optreden tijdens de behandeling met inhalatiecorticosteroiden. Om de kans op orale *Candida*-infecties en heesheid te verminderen wordt de patiënt aangeraden na elk gebruik van inhalatiecorticosteroiden goed de mond te spoelen of de tanden te poetsen. Orale candidiasis kan een aangepaste antischimmel therapie vereisen en bij sommige patiënten kan het stopzetten van de therapie noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

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 misschien de dosis budesonide voor inhalatie verhogen, en een korte kuur met orale corticosteroiden kan nodig zijn. Een snelwerkende inhalatie-bronchodilatator dient gebruikt te worden als aanvalsmedicatie om de acute astmasymptomen te verlichten.

Er zijn speciale voorzorgen en een adequate therapeutische controle nodig bij patiënten met actieve en sluimerende longtuberculose voordat de behandeling met Budesonide Easyhaler wordt gestart. Tevens dienen patiënten met een fungus-, virus- of andere luchtweginfectie zorgvuldig te worden geobserveerd en met speciale zorg te worden behandeld en zij dienen de Budesonide Easyhaler alleen te gebruiken indien de infecties goed worden behandeld.

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

Een verminderde leverfunctie beïnvloedt de eliminatie van corticosteroiden, wat leidt tot een verlaagde eliminatiesnelheid en een verhoogde systemische blootstelling. Men dient dan rekening te houden met mogelijke systemische effecten. Daarom moet bij deze patiënten de functie van de HPA-as regelmatig worden gecontroleerd.

Gelijktijdige behandeling met ketoconazol, de inhibitoren van de HIV protease of andere krachtige CYP3A-remmers dient vermeden te worden. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen toediening van de geneesmiddelen waartussen interactie kan optreden zo lang mogelijk te zijn (zie rubriek 4.5).

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

Lactose, de hulpstof in dit product, bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten en kan daardoor allergische reacties veroorzaken.

Pediatrische patiënten

Aanbevolen wordt om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig met inhalatiecorticosteroiden worden behandeld. Als de groei vertraagt, dient de behandeling heroverwogen te worden, met als doel, indien mogelijk, de dosering van de inhalatiecorticosteroiden te verlagen tot de laagste dosis waarbij de astma effectief onder controle wordt gehouden. Tevens dient te worden overwogen de patiënt te verwijzen naar een kinderarts gespecialiseerd in longziekten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De voornaamste mediator van het metabolisme van budesonide is het CYP3A4. Inhibitoren van dit enzym, bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, ciclosporine, ethinylestradiol, cobicistat en troleandomycine, kunnen bijgevolg de systemische blootstelling aan budesonide verscheidene malen verhogen (zie rubriek 4.4).

Dit is van weinig klinisch belang bij een kortetermijnbehandeling (1 à 2 weken), maar er zal rekening moeten mee gehouden worden in het geval van een langetermijnbehandeling.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met cobicistat bevattende producten, 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.

Vermits er geen gegevens beschikbaar zijn waarop een aanbevolen dosering zou kunnen gebaseerd worden, zal deze combinatietherapie vermeden worden. Indien dit niet mogelijk blijkt, dan zal de tijdsspanne tussen de behandelingen zo lang mogelijk gehouden worden, en zal een mogelijke verlaging van de dosis van budesonide in overweging worden genomen.

De weinige gegevens over deze interactie van hooggedoseerde inhalatiebudesonide laten vermoeden dat verhogingen van plasmaconcentraties (met een gemiddelde van een factor vier) kunnen optreden wanneer itraconazole, 200 mg één maal per dag, gelijktijdig wordt toegediend met inhalatiebudesonide (met een eenmalige dosis van 1000 µg).

Verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroïden zijn vastgesteld bij vrouwen die tegelijkertijd werden behandeld met oestrogenen of anticonceptiva op basis van steroïden; er zijn echter geen effecten geobserveerd bij het gelijktijdig gebruik van budesonide en laaggedoseerde orale anticonceptieve middelen.

Omwille van een mogelijke onderdrukking van de bijnierschorsfunctie kan een ACTH (corticotroop hormoon) -stimulatietest die ingezet wordt bij de diagnosestelling van een insufficiëntie van de hypofyse mogelijk verkeerde resultaten weergeven (lage waarden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten van prospectieve epidemiologische studies en wereldwijde post-marketing gegevens tonen geen verhoogd risico op bijwerkingen voor de foetus en het pasgeborene kind bij het gebruik van geïnhaleerde budesonide tijdens de zwangerschap. Het is zowel voor de foetus als de moeder belangrijk om een adequate astmabehandeling te handhaven tijdens de zwangerschap. Net als bij andere geneesmiddelen die toegediend worden tijdens de zwangerschap, moet het voordeel van de toediening van budesonide voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus. De laagste effectieve dosering van budesonide voor een adequate astmacontrole moet gebruikt worden.

In dierstudies is aangetoond dat glucocorticosteroïden misvormingen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Dit lijkt bij de aanbevolen doseringen niet relevant voor de mens.

Dierstudies hebben ook de betrokkenheid aangetoond van een overmatige prenatale glucocorticoidenblootstelling bij intra-uteriene groeiachterstand, adulte cardiovasculaire ziekte en permanente veranderingen in glucocorticoidenreceptordichtheid, neurotransmitteromzetting en gedrag bij doseringen beneden het teratogene bereik.

Borstvoeding

Budesonide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Toch worden er bij de therapeutische doseringen van budesonide geen effecten op het zogende kind verwacht. Budesonide kan tijdens de periode van borstvoeding gebruikt worden.

Een onderhoudsbehandeling met inhalatiebudesonide (200 of 400 microgram tweemaal per dag) van asthmatische moeders die borstvoeding geven resulteert in een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide in zogende kinderen.

In een farmacokinetische studie waarbij met de hypothese werd gewerkt dat de orale biologische beschikbaarheid bij een pasgeborene compleet is werd de dagelijkse dosis bij het kind geschat op 0.3% van de dagelijkse dosis van de moeder voor beide dosissen, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij het kind werd geschat op 1/600^{ste} van de concentraties die in het plasma van de moeders werden vastgesteld. De concentraties van budesonide in plasmastalen van kinderen lagen alle onder de kwantificatielimieten.

Op basis van gegevens betreffende inhalatiebudesonide en van het feit dat budesonide lineaire pharmacokinetische eigenschappen vertoont binnen de intervallen van therapeutische doses na nasale, geïnhalerde, orale en rectale toedieningen van therapeutische doses van budesonide wordt een geringe blootstelling van het zogende kind verwacht.

Het gebruik van budesonide voor inhalatie bij vrouwen die borstvoeding geven, dient alleen te worden overwogen indien de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan het mogelijke risico voor het kind.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen zijn weergegeven naar orgaanklasse systeem en gesorteerd naar frequentie.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Orofaryngeale candidiasis				
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties (met inbegrip van huiduitslag, contactdermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties)		
Endocriene aandoeningen			Hypocorticisme, hypercorticisme, tekenen en symptomen van systemische corticosteroïde effecten, waaronder een onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een vertraging in de groei*		
Psychische stoornissen		Angst**, depressie**	Veranderingen in het gedrag (hoofdzakelijk bij kinderen), onrust, zenuwachtigheid		Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, agressie, geïrriteerdheid, psychose
Oog-		Cataract***,		Glaucoom	

aandoeningen		wazig zien (zie ook rubriek 4.4)			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Hoesten, geïrriteerde keel		Heesheid, dysfonie, bronchospasmen (zie rubriek 4.4)		
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Moeite met slikken				
Huid- en onderhuid aandoeningen			Pruritus, erytheem, blauwe plekken		
Bot-, skeletspier- stelsel- en bindweefsel aandoeningen		Spier- spasmen		Verminderde botdensiteit	
Aandoeningen van het zenuwstelsel		Tremor			

Behandeling met budesonide voor inhalatie kan een *Candida*-infectie in de mond-keelholte veroorzaken. Uit ervaring 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.

Af en toe kunnen tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde bijwerkingen optreden bij geïnhaleerde glucocorticosteroïden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, behandelingsduur, gelijktijdige en eerdere corticosteroïden blootstelling en individuele gevoeligheid. 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 beschreven systemische effecten treden echter waarschijnlijk bij budesonide-inhalatie minder vaak op dan bij orale corticosteroïden.

***Pediatrische patiënten**

Gezien het risico op een vertraging van de ontwikkeling in de pediatrische bevolking, zal de groei opgevolgd worden zoals beschreven in rubriek 4.4.

**Klinische studies met 13119 patiënten die geïnhaleerd budesonide kregen en 7278 patiënten die placebo kregen werden samengevoegd. De frequentie van angst was 0,52% bij geïnhaleerd budesonide en 0,63% bij placebo; de frequentie van depressie was 0,67% bij geïnhaleerd budesonide en 1,15% bij placebo.

***In placebo-gecontroleerde studies werd cataract ook soms gemeld in de placebogroep.

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

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering:

De acute toxiciteit van budesonide is laag. Indien chronisch excessieve doseringen worden gebruikt, kunnen systemische glucocorticosteroïdeneffecten optreden, zoals toegenomen vatbaarheid voor infecties, hypercorticisme en adrenale suppressie. Atrofie van de adrenale cortex kan voorkomen en het vermogen om zich aan stress aan te passen kan afnemen.

Therapeutische behandeling van overdosering:

Voor acute overdosering, zelfs in het geval van buitensporig hoge hoeveelheden, worden geen klinische problemen verwacht. De behandeling met budesonide voor inhalatie dient te worden voortgezet met de aanbevolen dosering voor de behandeling van astma. De functie van de HPA-as herstelt zich na enkele dagen.

In stress-situaties kan het nodig zijn om uit voorzorg corticosteroïden te gebruiken (bijvoorbeeld een hoge dosering hydrocortison). Patiënten met adrenocorticale atrofie worden gezien als steroïd-afhankelijk en dienen op een passende onderhoudstherapie met systemische corticosteroïden te worden ingesteld totdat hun toestand gestabiliseerd is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden. ATC-code: R03BA02.

Budesonide is een corticosteroïd met een sterke lokale ontstekingsremmende werking.

Plaatselijke ontstekingsremmende effect

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroïden bij de behandeling van astma is niet volledig bekend. Ontstekingsremmende effecten zoals remming van de vrijgave van ontstekingsmediatoren en remming van de immuunrespons gemedieerd door cytokines zijn waarschijnlijk belangrijk.

Begin van het effect

Na een enkele dosis oraal geïnhaleerd budesonide uit een droge poederinhalator verbetert de longfunctie binnen een paar uur. Na therapeutisch gebruik van oraal geïnhaleerd budesonide uit een droge poederinhalator verbeterde de longfunctie binnen twee dagen na de start van de behandeling, hoewel het maximale effect soms pas na 4 weken bereikt wordt.

Reactiviteit van de luchtwegen

Er is ook aangetoond dat budesonide de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en methacholine bij hyperreactieve patiënten vermindert.

Inspanningsastma

Behandeling met geïnhaleerd budesonide is met goed gevolg gebruikt ter voorkoming van inspanningsastma.

Functie van de HPA-as

Een onderzoek met Budesonide Easyhaler bij gezonde vrijwilligers heeft dosisafhankelijke effecten aangetoond op cortisol in plasma en urine. Bij de aanbevolen dosering geeft budesonide minder effect op adrenale functie dan prednisolon 10 mg, zoals aangetoond met ACTH-testen.

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens uit langlopend onderzoek wijzen erop dat de meeste kinderen en adolescenten die met geïnhaleerd budesonide worden behandeld, uiteindelijk hun beoogde volwassen lengte bereiken. Er is echter wel een aanvankelijke kleine maar voorbijgaande groeivertraging (ongeveer 1 cm) gezien. Dit treedt meestal op in het eerste jaar van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Oogheelkundig spleetlamponderzoek werd uitgevoerd bij 157 kinderen (5-16 oud) die gedurende 3 tot 6 jaar behandeld waren met een gemiddelde dagdosis van 504 µg. De bevindingen werden vergeleken met die van 111 astmatische kinderen van dezelfde leeftijd. Geïnhaleerde budesonide werd hierbij niet in verband gebracht met een verhoogd optreden van achterste subcapsulaire cataract.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De activiteit van de Budesonide Easyhaler is te danken aan de actieve moedermolecule, budesonide, die uit twee epimeren bestaat (22R en 22S). Bij onderzoek naar de affiniteit van de glucocorticoïdreceptor bleek de 22R-vorm tweemaal zo actief te zijn als de 22S-epimeer. Deze twee vormen van budesonide worden niet in elkaar omgezet. De terminale halfwaardetijd is voor beide epimeren gelijk (2-3 uur). Bij astmatische patiënten bereikt ongeveer 15-25% van de geïnhaleerde dosis budesonide uit de easyhaler de longen. Het grootste deel van de geïnhaleerde dosis blijft in de orofarynx en wordt doorgeslikt, als de mond niet wordt gespoeld.

Absorptie:

Na orale toediening van budesonide wordt na ongeveer 1-2 uur de maximale plasmaconcentratie bereikt, en de absolute systemische beschikbaarheid is 6-13%. In het plasma wordt 85-95% van de budesonide aan eiwitten gebonden. Na inhalatie wordt daarentegen de maximale plasmaconcentratie na ongeveer 30 minuten bereikt. Het grootste deel van de budesonide dat in de longen aankomt wordt systemisch geabsorbeerd.

Distributie:

Budesonide heeft een distributievolume van ongeveer 3 L/kg. Gemiddeld bedraagt de binding aan plasma-eiwitten 85-90%.

Biotransformatie en Eliminatie:

Budesonide wordt hoofdzakelijk door metabolisme geëlimineerd. Budesonide wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd via cytochroom P4503A4, waarbij twee belangrijke metabolieten ontstaan. De in vitro glucocorticoïdactiviteit van deze metabolieten is minder dan 1% van die van de moedercomponent. Er is een verwaarloosbare metabolische inactivering waargenomen bij long- en serumpreparaten bij de mens.

Budesonide wordt uitgescheiden met de urine en feces in de vorm van geconjugeerde en niet-geconjugeerde metabolieten.

Lineariteit:

Bij klinisch relevante dosissen is de kinetiek van budesonide proportioneel met de toegediende dosis.

Pediatrische patiënten

Budesonide heeft een systemische klaring van ongeveer 0,5 L/min in astmatische kinderen van 4-6 jaar oud. Kinderen vertonen per kg lichaamsgewicht een klaring die ongeveer 50% hoger is dan bij volwassenen. In kinderen met astma bedraagt de terminale halfwaardetijd van budesonide na inhalatie ongeveer 2,3 uur. Dit is vrij goed vergelijkbaar met die van gezonde volwassenen.

Speciale patiëntengroepen

De blootstelling aan budesonide bij patiënten met een leveraandoening kan toegenomen zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet klinische gegevens over budesonide gebaseerd op conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeniteit duiden niet op een bijzonder gevaar voor de mens

Bij dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is aangetoond dat glucocorticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaakten (gespleten verhemelte, skeletafwijkingen). Deze dierexperimentele resultaten lijken echter bij de aanbevolen doseringen niet relevant voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat (bevat een kleine hoeveelheid melkeiwitten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het geneesmiddel in de aankoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid nadat het gelamineerde zakje geopend is: 6 maanden. Bewaren beneden 30°C en ter bescherming tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de aankoopverpakking:

In de originele verpakking bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De meerdere doses bevattende poederinhalator bestaat uit zeven plastic onderdelen en een roestvrij stalen veer. De plastic materialen van de inhalator zijn: overkapje – polyester ; omhulsel van de bulkkamer – LDPE ; bulkkamer – polycarbonaat ; meetcilinder en telrad – acetal ; mondstuk – styreenbutadieen ; stofkapje - polypropyleen.

De plastic materialen van het beschermende omhulsel zijn polypropyleen en thermoplastisch elastomeer. De inhalator is verzegeld verpakt in een gelamineerd zakje (PET, Al en PE) en verpakt met of zonder beschermend omhulsel in een kartonnen doosje.

Verpakkingen:

Budesonide Easyhaler 200 microgram

- 120 doses
- 200 doses + beschermend omhulsel
- 200 doses
- 2 x 200 doses
- 600 doses (3 x 200 doses)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

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

BE266515

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2021