

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonid Sandoz 0,25 mg/ml en 0,5 mg/ml vernevelsuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml suspensie bevat 0,25 mg en 0,5 mg budesonide.

Eén ampul van 2 ml suspensie bevat 0,5 mg en 1,0 mg budesonide.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vernevelsuspensie.

Witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van persisterend bronchiaal astma bij patiënten waarbij het gebruik van een inhalator onder druk of een formulering met droog poeder ontoereikend of onaangepast is.
- Zeer ernstige pseudokroep (laryngitis subglottica) waarvoor opname in het ziekenhuis vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Astma

De dosis moet tweemaal per dag toegediend worden.

De toediening eenmaal per dag kan overwogen worden bij gevallen van licht tot matig stabiel astma.

Initiële dosering:

De initiële dosering moet aangepast worden aan de ernst van de ziekte en moet daarna op individuele basis aangepast worden. De volgende dosissen zijn aanbevolen maar men moet steeds streven naar de minimale efficiënte dosis:

Kinderen van 6 maand en ouder:

0,25 – 1,0 mg per dag. Bij patiënten onder onderhoudsbehandeling met orale steroïden moet een hogere initiële dosis tot 2,0 mg per dag in overweging genomen worden.

Volwassenen (inclusief bejaarden) en kinderen/adolescenten boven de 12 jaar:

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

Onderhoudsdosis:

De onderhoudsdosis moet aangepast worden om te voldoen aan de behoeften van de individuele patiënt, rekening houdend met de ernst van de ziekte en de klinische respons van de patiënt. Indien het gewenste klinische effect werd verkregen, moet de onderhoudsdosis verlaagd worden tot de minimale dosis die vereist is om de symptomen onder controle te houden.

Kinderen van 6 maand en ouder:

0,25 – 1,0 mg per dag.

Volwassenen (inclusief bejaarden) en kinderen/adolescenten boven de 12 jaar:
0,5 – 2,0 mg per dag. In zeer ernstige gevallen mag de dosis verder verhoogd worden.

Toediening eenmaal per dag:

De toediening eenmaal per dag moet in overweging worden genomen bij kinderen en volwassenen met licht tot matig stabiel astma aan een onderhoudsdosis tussen 0,25 mg en 1 mg budesonide per dag. De toediening eenmaal per dag mag opgestart worden bij patiënten die niet met corticosteroiden werden behandeld, alsook bij patiënten waarbij het astma goed onder controle is met inhalatiesteroiden. De dosis mag toegediend worden 's morgens of 's avonds. Als er een verergering van het astma optreedt, moet de dagdosis verhoogd worden door de dosis tweemaal per dag toe te dienen.

Optreden van het effect:

Na toediening van budesonide kan er een verbetering van het astma waargenomen worden binnen de 3 dagen na het opstarten van de behandeling. Het maximale effect zal pas na 2-4 weken behandeling bereikt worden.

Patiënten die een onderhoudsbehandeling met orale glucocorticosteroiden krijgen:

Astma

Met Budesonid Sandoz is het mogelijk om de dosis orale glucocorticosteroiden te vervangen of significant te verminderen, terwijl de astma toch onder controle blijft. Wanneer men start met de overschakeling van orale steroiden naar budesonide vernevelsuspensie, dient de patiënt in een relatief stabiele fase te verkeren. Een hoge dosering van Budesonid Sandoz dient dan gegeven te worden in combinatie met de vroeger gebruikte dosis orale sterioïde gedurende ongeveer 10 dagen. De dosis orale sterioïde dient vervolgens geleidelijk aan verminderd te worden (bijvoorbeeld met 2,5 mg prednisolon of het equivalent hiervan elke maand) tot het laagste mogelijke niveau. In veel gevallen is het mogelijk om de orale sterioïde volledig te vervangen door budesonide vernevelsuspensie. Voor meer informatie over de ontwenning van corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

Bij het afbouwen van de systemische corticosteroiden zullen sommige patiënten ontwenningverschijnselen van de steroiden ondervinden, bijv. gewrichts- en/of spierpijn, verlies van energie en depressie of zelfs een verminderde longfunctie. Deze patiënten moeten de raad krijgen om de inhalatietherapie met budesonide voor te zetten, maar ze moeten ook onderzocht worden voor objectieve tekens van bijnierschorsinsufficiëntie. Als er dergelijke tekens aanwezig zijn, moet de dosis van het systemisch corticosteroid tijdelijk verhoogd worden en vervolgens trager afgebouwd worden. Gedurende periodes van stress of tijdens ernstige astma-aanvallen, kunnen patiënten in de overgangsfase een behandeling met systemische corticosteroiden nodig hebben.

Pseudokroep

Bij zuigelingen en kinderen met pseudokroep is de gebruikelijke dosis 2 mg vernevelde budesonide. Dit wordt als een enkele dosis toegediend of als twee toedieningen van 1 mg met een tussentijd van 30 minuten. De behandeling kan iedere 12 uur herhaald worden en dit gedurende maximaal 36 uur of tot er een klinische verbetering merkbaar is.

Toedieningsweg

Uitsluitend bestemd voor inhalatie.

Doseringsschema:

Dosering in mg	Volume van Budesonide vernevelsuspensie	
	0,25mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	1 ml*	-
0,5	2 ml	-
0,75	3 ml	-
1	-	2 ml
1,5	-	3 ml

2	-	4 ml
---	---	------

*Moet gemengd worden met 0,9 % zoutoplossing tot een volume van 2 ml.

Verdeling van de dosis en mengbaarheid:

De inhoud van de verpakking voor eenmalig gebruik mag verdeeld worden voor dosisaanpassing. De helft van de inhoud van de ampul moet overgebracht worden in het reservoir van de vernevelaar en gemengd worden met een gelijk volume 0,9 % natriumchloride oplossing. Om een accurate dosering te garanderen is het aangeraden om een doseerspuit te gebruiken.

Budesonid Sandoz mag gemengd worden met 0,9 % natriumchloride oplossing en met oplossingen voor inhalatie die terbutaline, salbutamol, natrium chromoglycaat of ipratropium bevatten.

Vernevelaar:

Budesonid Sandoz moet toegediend worden met een spuitvernevelaar met bijgeleverd mondstuk of masker. De vernevelaar moet verbonden worden met een luchtcompressor met een adequaat debiet (5-8 l/min), en het vulvolume moet 2-4 ml bedragen.

De performantie (dosis die wordt afgeleverd) kan variëren tussen de vernevelaars, zelfs bij deze van hetzelfde merk en model.

Nota! Ultrasonische vernevelaars zijn niet geschikt voor de verneveling van Budesonid Sandoz en kunnen bijgevolg niet aanbevolen worden.

Gebruiksaanwijzing:

De spuitbus moet geschud worden voor gebruik.

Om het risico op orofaryngeale candidiasis te minimaliseren, moet de patiënt zijn mond spoelen met water na de inhalatie.

Om irritatie van de huid van het gelaat te voorkomen, moet het gelaat gewassen worden na gebruik van de vernevelaar met een masker.

De vernevelaar moet gereinigd worden na elk gebruik.

De container van de vernevelaar en het mondstuk of aangezichtsmasker wassen in warm water met een licht detergens in overeenstemming met de richtlijnen van de fabrikant. Grondig spoelen en drogen door de container van de vernevelaar te verbinden met de compressor of de luchtinlaat.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Budesonide is niet aangewezen voor de behandeling van acute dyspnoe of status asthmaticus. Deze aandoeningen moeten behandeld worden met kortwerkende β -sympathomimetica en andere bronchodilatoren.

De overschakeling van patiënten die behandeld worden met orale corticosteroiden op inhalatie corticosteroiden en hun latere aanpak vereist speciale aandacht. De patiënten moeten zich in een vrij stabiele toestand bevinden vooraleer er een hoge dosis van het inhalatie corticosteroid in combinatie met hun gebruikelijke onderhoudsdosis van het systemisch corticosteroid kan opgestart worden. Na ongeveer 10 dagen wordt de ontwenning van het systemisch corticosteroid gestart door de dagdosis geleidelijk te verlagen (bijvoorbeeld met 2,5 milligram prednisolon of het equivalent elke maand) tot het laagst mogelijke niveau. Het kan mogelijk zijn om het oraal corticosteroid volledig te vervangen door het inhalatie corticosteroid. Patiënten die overgeschakeld zijn en waarvan de bijnierschorsfunctie

verstoord is, kunnen een aanvullende behandeling met systemische corticosteroiden nodig hebben tijdens periodes van stress, bijv. chirurgie, infectie of verergering van de astma-aanvallen.

Patiënten die een dringende behandeling met hoge dosissen corticosteroiden of een langdurige behandeling in de maximale aanbevolen dosis van inhalatiecorticosteroiden nodig hebben, kunnen ook een risico hebben op een verminderde bijnierfunctie. Deze patiënten kunnen tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie vertonen als ze blootgesteld zijn aan zware stress. Een bijkomende behandeling met systemische corticosteroiden moet overwogen worden tijdens periodes van stress of in geval van een electieve chirurgische ingreep.

Tijdens de overschakeling van de orale behandeling op budesonide via inhalatie, kunnen er symptomen optreden die voordien onderdrukt werden door de systemische behandeling met glucocorticosteroiden, bijvoorbeeld symptomen van allergische rhinitis, eczeem, spier- en gewrichtspijn. Er moet gelijktijdig een specifieke behandeling gegeven worden om deze stoornissen te behandelen.

Sommige patiënten kunnen atypische malaises vertonen tijdens de ontwenning van de systemische corticosteroiden, ondanks een behoud of zelfs verbetering van de longfunctie. Deze patiënten moeten aangemoedigd worden om hun behandeling met budesonide via inhalatie en de ontwenning van het oraal corticosteroid voort te zetten, tenzij er klinische tekens zijn die het tegenovergestelde aanwijzen, bijvoorbeeld tekens die kunnen wijzen op bijnierinsufficiëntie.

Zoals met andere inhalatietherapieën kunnen er paradoxale bronchospasmen optreden, die zich uiten door een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na toediening. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snel werkende bronchodilatator via inhalatie en moeten onmiddellijk behandeld worden. Budesonide moet onmiddellijk stopgezet worden, de patiënt moet geëvalueerd worden en, indien nodig, moet er een alternatieve behandeling ingesteld worden.

Als er een acute episode van dyspnoe optreedt ondanks een goed opgevolgde behandeling, moet er een snel werkende bronchodilatator via inhalatie gebruikt worden en moet er een medische herevaluatie overwogen worden. Indien de symptomen van astma, ondanks maximale dosissen van inhalatie corticosteroiden, niet goed onder controle zijn, kan het nodig zijn om de patiënten kortstondig te behandelen met systemische corticosteroiden. In dergelijke gevallen is het nodig om de inhalatie corticotherapie te behouden in associatie met de behandeling via systemische weg.

Om het even welke inhalatie corticosteroiden kunnen systemische effecten hebben, vooral in hoge dosissen die gedurende lange periodes worden voorgeschreven. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk bij inhalatietherapie dan bij gebruik van orale corticosteroiden.

Mogelijke systemische effecten omvatten syndroom van cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldensiteit, cataract, glaucoom en eerder zelden, een reeks psychische of gedragseffecten inclusief psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (in het bijzonder bij kinderen).

Daarom is het belangrijk dat de dosis van het inhalatie corticosteroid getitreerd wordt tot de laagste dosis waarbij een efficiënte controle van het astma behouden blijft.

Invloed op groei

Het is aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatie corticosteroiden. Als de groei vertraagd is, moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden met het doel de dosis van het inhalatie corticosteroid te verlagen. De voordelen van de corticotherapie en de mogelijke risico's op groeionderdrukking moeten zorgvuldig worden afgewogen. Bovendien moet men overwegen om de patiënt te verwijzen naar een kinderpneumoloog.

Patiënten die vroeger afhankelijk waren van orale corticosteroiden kunnen, als gevolg van een langdurige behandeling met systemische corticosteroiden, effecten van een verstoorde bijnierfunctie vertonen. Het herstel kan lange tijd duren na stopzetting van de orale corticotherapie en bijgevolg

kunnen patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden en die overschakelen op budesonide, gedurende lange tijd een risico lopen op een gestoorde bijnierschorsfunctie. In dergelijke omstandigheden moet de functie van de hypothalamo-hypofyso-surrenale as (HPA) regelmatig gecontroleerd worden.

Orale candidiasis kan optreden tijdens de behandeling met inhalatiecorticosteroiden. Deze infectie kan een behandeling met aangepaste antimycotica vereisen en bij sommige patiënten kan een stopzetting van de behandeling noodzakelijk zijn (zie ook rubriek 4.2).

De exacerbatie van de klinische symptomen van astma kan te wijten zijn aan acute bacteriële luchtwegeninfecties en er kan een behandeling met aangepaste antibiotica vereist zijn. Bij deze patiënten kan het nodig zijn om de dosis van budesonide via inhalatie te verhogen en kan er een kortstondige kuur met orale corticosteroiden vereist zijn. Er moet een snel werkende inhalatie bronchodilatator gebruikt worden als “rescue” medicatie om de acute symptomen van astma te verlichten.

Bijzondere aandacht en een adequate specifieke controle van de behandeling zijn vereist bij patiënten met actieve en latente longtuberculose vooraleer er een behandeling met budesonide via inhalatie wordt gestart. Zo ook vereisen patiënten met mycotische, virale of andere infecties van de luchtwegen een strikte opvolging en bijzondere aandacht en ze mogen budesonide enkel gebruiken indien ze ook een adequate behandeling voor deze infecties krijgen.

Bij patiënten met overdreven slijmsecretie in de luchtwegen, kan een kortstondige behandeling met orale corticosteroiden vereist zijn.

Bij patiënten met ernstige leverstoornissen, kan een behandeling met budesonide via inhalatie aanleiding geven tot een verminderde eliminatiesnelheid en bijgevolg een toegenomen systemische biodisponibiliteit. Er kunnen dan potentiële systemische effecten optreden en bijgevolg moet de functie van de HPA-as regelmatig gecontroleerd worden bij deze patiënten.

Een gelijktijdige behandeling met ketoconazol, HIV-proteaseremmers of andere potente CYP3A4 inhibitoren moet vermeden worden (zie rubriek 4.5). Indien dit niet mogelijk is, moet het interval tussen de toediening van beide geneesmiddelen zo lang mogelijk zijn.

Recente epidemiologische studies tonen aan dat er een verhoogde incidentie van pneumonie bestaat bij patiënten met chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) die behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden, met een aangepaste odds ratio van 1,7 (Referentie). Voorzichtigheid is vereist bij het voorschrijven van budesonide aan patiënten met een respiratoire aandoening die een component van COPD kan bevatten.

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.

Budesonid Sandoz moet gebruikt worden met een spuitvernevelaar. Een ultrasone vernevelaar is niet geschikt voor vernevelsuspensies en mag bijgevolg niet gebruikt worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Budesonid Sandoz kan de efficiëntie van de inhalatie bèta-2-sympathomimetica verhogen.

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 bijwerkingen van systemische corticosteroïden.

Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. Remmers van dit enzym, bijv. ketoconazol en itraconazol, kunnen bijgevolg de systemische blootstelling aan budesonide verschillende malen verhogen, zie rubriek 4.4. Omdat er geen gegevens zijn die een doseringsaanbeveling ondersteunen, moet de combinatie vermeden worden.

Als dit niet mogelijk is, moet de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk zijn en er kan ook een verlaging van de dosis budesonide overwogen worden.

Beperkte gegevens over deze interactie voor hoge dosissen van inhalatie budesonide wijzen erop dat uitgesproken stijgingen van de plasmaspiegels (gemiddeld viermaal) kunnen optreden in geval van gelijktijdige toediening van itraconazol, 200 mg eenmaal per dag, en inhalatie budesonide (eenmalige dosis van 1000 µg).

Andere potente CYP3A4 inhibitoren zoals erythromycine, clarithromycine, ritonavir en saquinavir veroorzaken wellicht ook een uitgesproken stijging van de plasmaspiegels van budesonide.

Cimetidine had een gering maar klinisch onbeduidend inhiberend effect op het levermetabolisme van budesonide.

Verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroïden werden waargenomen bij vrouwen die tegelijk behandeld werden met oestrogenen en anticonceptieve steroïden, maar er werd geen effect waargenomen met budesonide in geval van gelijktijdige inname van lage dosissen gecombineerde orale anticonceptiva.

Het suppressief effect op de bijnierfunctie is additief indien het gelijktijdig met systemische of intranasale steroïden wordt gebruikt.

Omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn, zou een ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofysaire insufficiënte valse resultaten (lage waarden) kunnen geven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten van prospectieve epidemiologische studies en van wereldwijde post-marketingervaring hebben geen verhoogd risico op bijwerkingen voor de foetus en de pasgeborene kunnen detecteren als gevolg van het gebruik van geïnhaleerde budesonide tijdens de zwangerschap. Zowel voor de foetus als voor de moeder is het belangrijk om tijdens de zwangerschap een adequate behandeling voor astma te handhaven. Zoals met andere geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap worden toegediend, moet het voordeel van de toediening van budesonide voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. In therapeutische dosissen van budesonide worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Budesonide kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Bij vrouwen met astma die borstvoeding geven, induceert de onderhoudsbehandeling met inhalatie budesonide (200 of 400 microgram tweemaal per dag) een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij kinderen die borstvoeding krijgen.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dagelijkse dosis bij de zuigeling 0,3% van de dagelijkse dosis bij de moeder voor beide dosisniveaus, en de gemiddelde

plasmaconcentratie bij zuigelingen werd geschat op 1/600ste van de concentraties die waargenomen werden in mateneel plasma, in de veronderstelling van een volledige orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling. De concentraties van budesonide in de plasmastalen van zuigelingen lagen allemaal onder de kwantificatielimiet.

Op basis van de gegevens van inhalatie budesonide en het feit dat budesonide lineaire farmacokinetische eigenschappen heeft binnen het therapeutisch doseringinterval na nasale, inhalatie, orale en rectale toediening, wordt verondersteld dat de blootstelling voor de zuigeling, in geval van gebruik van therapeutische dosissen van budesonide, laag is.

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

Budesonide via inhalatie heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Tabel van bijwerkingen

De incidentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

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 ($1/10.000$), en onbekend (niet te schatten op basis van de beschikbare gegevens).

Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	orofaryngeale candidiase
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Directe en vertraagde overgevoeligheidsreacties* waaronder huiduitslag, contactdermatitis, netelroos, angio-oedeem en een anafylactische reactie.
Endocriene aandoeningen:	Zelden	Tekenen en symptomen van systemische corticosteroïd effecten waaronder bijniersuppressie en groeiretardatie**
Oogaandoeningen	Soms Onbekend	Cataract*. Wazig zien (zie ook rubriek 4.4) glaucoom
Psychische stoornissen	Soms Zelden Onbekend	Angst*, depressie* Rusteloosheid, zenuwachtigheid, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) slaapstoornissen, psychomotorische activiteit, agressie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Heesheid, hoest, keelirritatie
	Zelden	Bronchospasmen, dysfonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	orale mucosale irritatie, slikmoeilijkheden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	blauwe plekken, huidreacties, pruritus, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms Zelden	spierspasmen groeiretardatie

Onderzoeken	Zeer zelden	verminderde botdensiteit
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor

* Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: gezicht huid irritatie, cataract, angst, depressie hieronder

** Beschrijving van de *pediatrische populatie*, hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In geval van gebruik van een verstuiver met gezichtsmasker, trad in sommige gevallen een overgevoeligheidsreactie op die zich manifesteerde als irritatie van het gezicht. Om irritatie te voorkomen, moet de huid van het gezicht gewassen worden met water na gebruik van het gezichtsmasker.

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

Klinische studies met 13.119 patiënten die werden behandeld met geïnhaleerde budesonide en 7.278 patiënten die werden behandeld met placebo, werden samengevoegd. De frequentie van angst bedroeg 0,52% bij met geïnhaleerde budesonide behandelde patiënten en 0,63% bij met placebo behandelde patiënten; de frequentie van depressie bedroeg 0,67% bij de groep met geïnhaleerde budesonide en 1,15% bij de placebogroep.

Er bestaat een verhoogd risico op pneumonie bij patiënten met recent gediagnosticeerde COPD die een behandeling met inhalatiesteroïden starten. Maar een gewogen evaluatie van 8 gepoolde klinische studies die betrekking hadden op 4643 COPD patiënten die behandeld werden met budesonide en 3643 patiënten die gerandomiseerd werden voor non-ICS behandelingen, toonde geen verhoogd risico op pneumonie. De resultaten van de eerste 7 van deze 8 studies werden gepubliceerd als een meta-analyse.

De behandeling met budesonide via inhalatie kan aanleiding geven tot een candida infectie in de orofarynx. Uit ervaring is gebleken dat candida infecties minder frequent optreden als de inhalatie wordt uitgevoerd voor de maaltijden en/of als de mond wordt gespoeld na de inhalatie. In de meeste gevallen reageert deze aandoening op topische antimycotica zonder dat de behandeling met budesonide via inhalatie moet stopgezet worden.

Hoesten kan gewoonlijk voorkomen worden door een bèta-2 agonist (bijv. terbutaline) te inhaleren 5-10 minuten voor de toediening van Budesonid Sandoz.

Bij geïnhaleerde glucocorticosteroïden kunnen nu en dan tekenen of symptomen van systemische bijwerkingen van glucocorticosteroïden optreden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, blootstellingsduur, concomitante en eerdere corticosteroïdblootstelling en individuele gevoeligheid. Ze kunnen omvatten: bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldensiteit, cataract en glaucoom, en gevoeligheid voor infecties. Het vermogen om zich aan te passen aan stress kan verstoord zijn. De beschreven systemische effecten zullen veel minder waarschijnlijk optreden met budesonide via inhalatie dan met orale corticosteroïden.

Pediatrische patiënten

Omwille van het risico op groeiretardatie bij pediatrische patiënten, moet de groei gecontroleerd worden, zoals wordt beschreven in rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Symptomen

Een acute overdosis met budesonide is gewoonlijk geen klinisch probleem. Het enige schadelijke effect na een grote hoeveelheid sprays gedurende een korte periode is een suppressie van de bijnierschorsfunctie.

In geval van een chronisch gebruik van zeer hoge dosissen, kunnen er effecten zoals een graad van bijnierschorsatrofie naast de bijnierschorsinsufficiëntie optreden.

Behandeling

Acute overdosering: Er zijn geen acute maatregelen nodig. De behandeling met budesonide moet voortgezet worden met de laagst mogelijke efficiënte onderhoudsdosis, en de bijnierschorsfunctie zal automatisch herstellen binnen 1-2 dagen.

Chronische overdosering: De patiënt moet behandeld worden als steroïd-afhankelijk en moet overgeschakeld worden op een aangepaste onderhoudsdosis met een systemisch steroïd, bijvoorbeeld prednisolon. Als de toestand gestabiliseerd is, moet de patiënt de behandeling met de inhalatie van budesonide voortzetten in de aanbevolen dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhaleermiddel, glucocorticoïden.

ATC-code: R03BA02

Budesonide is een glucocorticosteroïd met een krachtig lokaal anti-inflammatoir effect.

Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van de glucocorticosteroïden bij de behandeling van astma is nog niet volledig gekend. Anti-inflammatoire effecten (inclusief T-cellen, eosnifiele cellen en mastcellen) zoals inhibitie van de vrijstelling van inflammatoire mediators en inhibitie van de cytokine-gemedieerde immuunrespons, zijn waarschijnlijk belangrijk. De sterkte van budesonide, gemeten als de affiniteit voor de glucocorticoïd receptoren, is ongeveer 15-maal sterker dan deze van prednisolon.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie bij astmapatiënten waarbij geïnhaleerd en oraal budesonide werd vergeleken met placebo, toonde statistisch significante effecten van geïnhaleerd budesonide, maar niet van oraal budesonide. Het therapeutisch effect van de dosissen van geïnhaleerd budesonide die normaal worden gebruikt, kan bijgevolg voornamelijk verklaard worden door een direct effect op de luchtwegen.

Budesonide vertoonde een anti-anafylactisch en anti-inflammatoir effect in provocatietesten in dierexperimenten en bij patiënten. Dit effect manifesteerde zich als een verminderde bronchiale obstructie zowel bij de onmiddellijke als de vertraagde allergische reacties.

Er werd ook aangetoond dat budesonide de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en metacholine vermindert bij hyperreactieve patiënten. De behandeling met geïnhaled budesonide werd gebruikt om inspanningsgebonden astma effectief te voorkomen.

Involed op de plasma cortisol concentratie:

In onderzoeken met gezonde vrijwilligers naar budesonide via inhalatie werd aangetoond dat er een dosis-gerelateerd effect is op de plasma cortisol concentratie en de concentratie cortisol in de urine. In de aanbevolen dosering veroorzaakte budesonide via inhalatie significant minder effect op de bijnerfuncties dan prednison 10 mg, zoals aangetoond in ACTH-testen. Er werden geen klinisch relevante wijzigingen in de plasma cortisol spiegels of de respons op ACTH stimulatie waargenomen als budesonide werd toegediend in dosissen tot 1600 µg per dag gedurende 3 maanden aan volwassenen en tot 800 µg per dag aan kinderen. De lange termijn monitoring gedurende tot 52 weken bevestigde dat de HPA-as niet onderdrukt was.

Pediatrische patiënten

Klinische - astma

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

Klinische – kroep

In een aantal studies bij kinderen met kroep is Budesonid Sandoz vergeleken met een placebo. Voorbeelden van representatieve studies die het gebruik van budesonide evalueren voor de behandeling van kinderen met kroep worden hieronder weergegeven.

Doeltreffendheid bij kinderen met lichte tot matige kroep

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 87 kinderen (met een leeftijd van 7 maanden tot 9 jaar) die in het ziekenhuis waren opgenomen met een klinisch vastgestelde kroep, werd uitgevoerd om te bepalen of Budesonid Sandoz de kroepsymptoomscores verbeterde of de duur van de ziekenhuisopname verkortte. Een initiële dosis van Budesonid Sandoz (2 mg) of placebo werd toegediend, gevolgd door ofwel budesonide 1 mg of placebo elke 12 uur. Budesonid Sandoz verbeterde statistisch significant de kroepscore na 12 en 24 uur en na 2 uur bij patiënten met een initiële kroepsymptoomscore van meer dan 3. Er was eveneens een verlaging van het aantal opnamedagen met 33%.

Doeltreffendheid bij kinderen met matige tot ernstige kroep

Er is een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 83 zuigelingen en kinderen (met een leeftijd van 6 maanden tot 8 jaar) die in het ziekenhuis waren opgenomen voor kroep, om de doeltreffendheid te vergelijken van Budesonid Sandoz en een placebo. Patiënten kregen elke 12 uur met een maximum van 36 uur of tot ontslag uit het ziekenhuis, ofwel Budesonid Sandoz 2 mg of placebo. De totale kroepsymptoomscore werd beoordeeld na 0, 2, 6, 12, 24, 36 en 48 uur na de eerste dosis. Na 2 uur toonde zowel de Budesonid Sandoz -groep als de placebogroep een vergelijkbare verbetering van de kroepsymptoomscores, zonder statistisch significant verschil tussen de groepen. Na 6 uur verbeterde de kroepsymptoomscore in de Budesonid Sandoz -groep statistisch significant ten opzichte van de placebogroep. Deze verbetering ten opzichte van placebo werd in vergelijkbare mate aangetoond na 12 en 24 uur.

Zowel astma als de inhalatie glucocorticosteroiden kunnen de groei in lengte beïnvloeden. Het effect van Budesonid Sandoz op de groei in lengte werd bestudeerd bij 519 kinderen (van 8 maanden tot 9 jaar) in drie prospectieve, gerandomiseerde, open, niet-blinde studies. De studies toonden geen significant verschil in de groei in lengte bij de kinderen die behandeld werden met Budesonid Sandoz of met de conventionele astmabehandeling. Twee studies (N = 239 en 72 patiënten, respectievelijk) toonden een groei die 7 mm en 8 mm hoger lag na één jaar behandeling met Budesonid Sandoz in vergelijking met de traditionele behandeling van astma (niet statistisch significant); in een andere

studie (N = 208) lag de groei in lengte na één jaar 8 mm lager in de Budesonid Sandoz-groep dan in de groep met de conventionele behandeling van astma (verschil statistisch significant).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Bij volwassenen bedraagt de systemische beschikbaarheid van budesonide na toediening van Budesonid Sandoz met een jet vernevelaar ongeveer 15% van de nominale dosis en 40-70% van de dosis afgeleverd aan de patiënt. Een klein deel van het systemisch beschikbare geneesmiddel is afkomstig van ingeslikt geneesmiddel. De maximale plasmaconcentratie die optreedt na 10 tot 30 minuten na het starten van de verneveling, bedraagt ongeveer 4 nmol/l na een enkele dosis van 2 mg.

Distributie

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

Biotransformatie

Budesonide wordt in sterke mate (ca. 90%) door first-pass biotransformatie in de lever omgezet in metabolieten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metabolieten, het 6 β -hydroxybudesonide en het 16 α -hydroxyprednisolon, is minder dan 1% van de activiteit van budesonide. Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450.

Eliminatie

De metabolieten van budesonide worden als zodanig of geconjugeerd voornamelijk via de nieren uitgescheiden. In de urine werd geen onveranderd budesonide aangetroffen. Bij gezonde volwassenen heeft budesonide een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min) en een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van budesonide van 2-3 uur na een intraveneuze toediening.

Lineariteit

In klinisch relevante doses is de kinetiek van budesonide dosis-proportioneel.

Pediatrische patiënten

Budesonide heeft een systemische klaring van ongeveer 0,5 l/min bij astmatische kinderen van 4-6 jaar. Per kg lichaamsgewicht hebben kinderen een klaring die ongeveer 50% hoger is dan bij volwassenen. Bij astmatische kinderen bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na inhalatie ongeveer 2, 3 uur. Dit is ongeveer hetzelfde als bij gezonde volwassenen.

Bij 4-6 jarige kinderen met astma is de systemische beschikbaarheid van budesonide na toediening van Budesonid Sandoz via een jet vernevelaar (Pari LC Jet Plus® met Pari Master® compressor) ongeveer 6% van de nominale dosis en 26% van de dosis die aan de patiënt wordt afgegeven. De systemische beschikbaarheid bij kinderen is ongeveer de helft van die bij gezonde volwassenen. De maximale plasmaconcentratie die optreedt na ongeveer 20 minuten na de start van de verneveling is ongeveer 2,4 nmol/l bij 4-6 jarige kinderen met astma na een dosis van 1 mg. De blootstelling (C_{max} en AUC) van budesonide na toediening van een enkele dosis van 1 mg via verneveling aan kinderen van 4-6 jaar is vergelijkbaar met die van gezonde volwassenen die dezelfde afgegeven dosis met hetzelfde vernevelingssysteem hadden toegediend gekregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens toonden geen bijzonder risico voor de mens in het therapeutisch dosisinterval, gebaseerd op studies in verband met de chronische toxiciteit, de genotoxiciteit en de carcinogeniciteit.

De glucocorticoiden, inclusief budesonide, gaven aanleiding tot teratogene effecten bij dieren, inclusief gespleten verhemelte en skeletafwijkingen. Men mag aannemen dat het onwaarschijnlijk is dat er gelijkaardige effecten zullen optreden bij de mens in de aanbevolen dosissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatrium edetaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Citroenzuur
Natriumcitraat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na de eerste opening van het foliezakje, kan de ampul ongeopend bewaard worden gedurende 3 maanden.

Gebruik de ampul binnen de 12 uur na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul uit polyethyleen met lage dichtheid die 2 ml vernevelsuspensie bevat.

Verpakkingsgrootten: 5, 20, 24, 40 (2x20) en 60 ampullen (in strips van 4, 5, 8, 10 of 12 ampullen) in drielagige foliezakjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Budesonide vernevelsuspensie kan gemengd worden met 0,9 % zoutoplossing en met oplossingen van terbutaline, salbutamol, natrium chromoglycaat of ipratropium bromide.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Alle resten van niet-gebruikte oplossing moeten weggegooid worden.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Belgique

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

Budesonid Sandoz 0,25 mg/ml: BE286167

Budesonid Sandoz 0,5 mg/ml BE286176

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

05/2005

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

Goedkeuringsdatum: 06/2017