

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide 500 microgram/2 ml Focus Care, vernevelsuspensie
Budesonide 1000 microgram/2 ml Focus Care, vernevelsuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Budesonide 500 microgram/2 ml Focus Care ampul bevat 500 microgram budesonide.
Elke Budesonide 1000 microgram/2 ml Focus Care ampul bevat 1000 microgram budesonide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Steriele vernevelaar suspensie.

Witte tot gebroken witte suspensie in plastic ampullen voor eenmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Budesonide Focus Care vernevelsuspensie is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Patiënten ≥ 4 jaar met astma die met corticosteroiden behandeld moeten worden en bij wie andere lokale toedieningsvormen niet bruikbaar zijn.
- Kinderen van 6 maanden tot 4 jaar met recidiverende of persisterende klachten van hoesten of piepen en met een verdenking van de diagnose astma.
- Exacerbaties van chronische obstructieve longziekte (COPD) als alternatief voor systemische corticosteroiden.
- Zeer ernstige pseudokroep (acute laryngitis subglottica) bij zuigelingen en kinderen, voor wie ziekenhuisopname is geïndiceerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

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

- vernevelingstijd;
- de gebruikte volume-hoeveelheid;

- de eigenschappen van de vernevelaar;
- de verhouding van inspiratoir en expiratoir volume van de patiënt en de dode ruimte;
- het gebruik van gezichtsmasker of mondstuk.

N.B.: Ultrasonie vernevelaars zijn niet geschikt voor de verneveling van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie. De output van budesonide is bij dit type vernevelaars te laag.

De dosering is individueel. De onderhoudsdosering dient de laagst mogelijke effectieve dosering te zijn.

Ter vermindering van de kans op een mogelijke Candida-infectie van de mondholte, verdient het aanbeveling na het gebruik de mond goed met water te spoelen en vervolgens het spoelwater uit te spugen.

Bij eventueel gebruik van een gezichtsmasker dient het gezicht, na toediening van de inhalatievloeistof, te worden gewassen.

Astma

Volwassenen

De aanvangs- en onderhoudsdosering is veelal 0,50-1 mg per dag, verdeeld over twee giften. De maximale dosering bedraagt 1,5-2 mg per dag.

Dosering bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar:

De dosering is 0,25-0,50 mg per dag.

Voor de 0,25 mg dosering zijn andere budesonide vernevelsuspensie producten beschikbaar.

Aanbevolen wordt om een proefbehandeling van 6 tot 12 wekente geven die bij goed resultaat voortgezet kan worden. Bij goed resultaat kan de onderhoudsdosering in stappen van 2 tot 4 weken worden aangepast op geleide van het klinische beeld.

Dosering bij kinderen vanaf 4 jaar

De aanvangs- en onderhoudsdosering is veelal 0,25-0,50 mg.

Voor de 0,25 mg dosering zijn andere budesonide vernevelsuspensie producten beschikbaar.

Eénmaal daagse dosering

Bij volwassenen met mild astma die 0,25-0,50 mg per dag nodig hebben kan éénmaal daags worden gedoseerd.

Voor de 0,25 mg dosering zijn andere budesonide vernevelsuspensie producten beschikbaar.

Deze dosering kan zowel 's ochtends als 's avonds worden gegeven.

Bij een eventuele ernstige exacerbatie kan zonodig de dosering van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie verhoogd worden of een kortdurende behandeling met orale corticosteroïden worden gegeven. Een luchtweginfectie dient zo nodig met een antibioticum behandeld te worden.

Patiënten die corticosteroïden gebruiken

Overschakeling van patiënten die orale corticosteroïden gebruiken op Budesonide Focus Care vernevelsuspensie vereist speciale zorg, hoofdzakelijk veroorzaakt door het langzame herstel van de verstoorde hypothalamus-hypofyse functies door langdurige behandeling met orale corticosteroïden.

Astma

Het gebruik van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie kan orale glucocorticosteroïden vervangen of de dosis ervan significant verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt op Budesonide Focus Care vernevelsuspensie dient de patiënt in een betrekkelijk stabiele fase te verkeren. Budesonide Focus Care vernevelsuspensie wordt dan in een hoge dosis gedurende circa 10 dagen aan de bestaande medicatie van orale corticosteroïden toegevoegd.

Na deze periode kan worden begonnen met een geleidelijke verlaging van de orale dosis corticosteroïd (met bijvoorbeeld elke maand 2,5 mg prednisolon (of het equivalent hiervan) tot het laagst mogelijke niveau. In vele gevallen is het mogelijk om het orale corticosteroïd volledig door Budesonide Focus Care vernevelsuspensie te vervangen. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroïden, zie rubriek 4.4).

In andere gevallen zal een lage dosis oraal corticosteroïd gehandhaafd moeten worden. Bij een aantal patiënten kunnen tijdens de overschakeling van orale corticosteroïd therapie op Budesonide Focus Care vernevelsuspensie vroegere symptomen, zoals rhinitis en eczeem, terugkeren en ook kunnen patiënten last hebben van pijn in de spieren en gewrichten. In deze gevallen kan het noodzakelijk zijn tijdelijk de dosis van het orale corticosteroïd te verhogen. In enkele gevallen moet een algeheel verminderd steroïd effect worden vermoed als er symptomen optreden zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken. De tijdsduur die het lichaam nodig heeft om weer voldoende natuurlijke corticosteroïden te produceren kan lang zijn. Tijdens fysiek belastende situaties zoals ernstige infecties, traumata en chirurgische ingrepen is het noodzakelijk de patiënt een extra dosis orale corticosteroïden te geven.

Bij acute exacerbaties, vooral wanneer deze samengaan met verhoogde viscositeit en ophoping van het slijm, kan een aanvullende korte behandeling met een oraal corticosteroïd vereist zijn.

Exacerbaties van COPD

Patiënten dienen behandeld te worden met een dagelijkse dosis van 4 tot 8 mg Budesonide Focus Care vernevelsuspensie, verdeeld over 2 tot 4 giften, totdat klinisch verbetering optreedt, maar niet langer dan 10 dagen achtereen.

Het gebruik van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie bij COPD patiënten met longontsteking of die invasieve mechanische beademing nodig hebben, is niet onderzocht.

Pseudokroep

Bij zuigelingen en kinderen met kroep is de gebruikelijke dosering 2 mg verneveld budesonide. Deze dosis wordt gegeven als een enkele toediening, of als twee doses van 1 mg, gescheiden door 30 minuten. De dosering kan elke 12 uur worden herhaald gedurende maximaal 36 uur of tot klinische verbetering.

Wijze van toediening

Budesonide Focus Care vernevelsuspensie moet worden toegediend via geschikte vernevelaars.

De kenmerken van afgifte van de medicatie werden in vitro onderzocht met een PARI LC vernevelaar die voorzien is van een PARI BOY SX compressor:

0.5mg/2ml:

Mediaan druppelgrootte distributie (micrometer)			Snelheid van afgifte van het geneesmiddel* (microgram/ minuut)	Totale afgeleverde hoeveelheid* (microgram/2ml)
D10	D50	D90		
0.82±0.04	3.41±0.28	10.13±1.17	17±0.19	103±1.14

*: gebaseerd op ademhalingspatroon van volwassenen.

1mg/2ml:

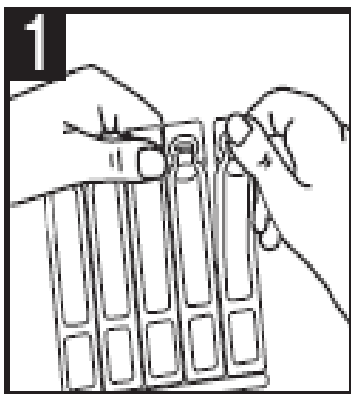
Mediaan druppelgrootte distributie (micrometer)			Snelheid van afgifte van het geneesmiddel* (microgram/ minuut)	Totale afgeleverde hoeveelheid* (microgram/2ml)
D10	D50	D90		
0.71±0.23	3.18±0.07	9.31±0.47	36±0.44	215±2.68

*: gebaseerd op ademhalingspatroon van volwassenen.

Instructies voor correct gebruik van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie

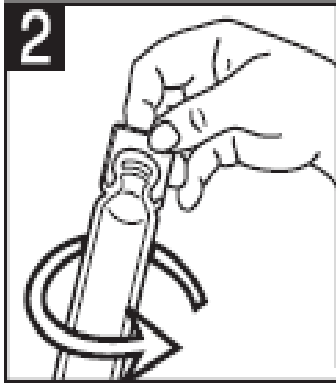
N.B.: Ultrasonische vernevelaars zijn niet geschikt voor verneveling van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie. De output van budesonide is bij dit type vernevelaars te laag.

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

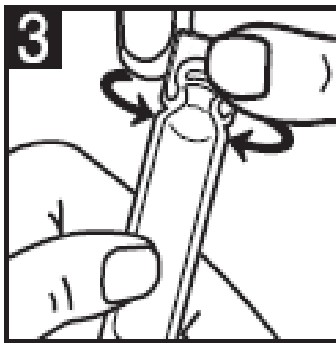


- Schud de ampul voorzichtig in een cirkelvormige beweging (afbeelding 2) gedurende

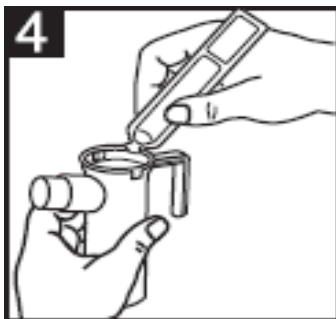
ongeveer 25 seconde of totdat er geen neerslag meer zichtbaar is.



- Houd de ampul rechtop en draai de bovenkant van de ampul eraf (afbeelding3).



- Draai de ampul ondersteboven en knijp de inhoud van de ampul in het reservoir (kamer) van de vernevelaar (afbeelding 4).



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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Budesonide Focus Care vernevelsuspensie is niet geschikt voor snelle verlichting van acute astma-aanvallen, in deze gevallen is een kortwerkende bronchusverwijder aangewezen. Zoals met andere inhalatietherapie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met onmiddellijke toename van piepende ademhaling na het doseren. Indien dit optreedt, dient de behandeling met inhalatie budesonide onmiddellijk gestaakt te worden. De patiënt moet beoordeeld worden en een alternatieve behandeling ingesteld indien nodig.

Indien de behandeling met kortwerkende bronchusverwijders onvoldoende effect resulteert of indien meer inhalaties dan gebruikelijk nodig zijn dient medische hulp te worden ingeroepen. In deze gevallen moet de noodzaak overwogen worden de behandeling aan te passen met ontstekingsremmende middelen, bijv. verhoging van de dosering inhalatiecorticosteroid (ICS), zoals bijvoorbeeld budesonide of een kuur met een oraal glucocorticosteroid.

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

Overschakeling van patiënten die orale glucocorticosteroiden gebruiken op ICS vereist speciale zorg, hoofdzakelijk veroorzaakt door het langzame herstel van de verstoorde hypothalamus-hypofyse- bijnier-as door langdurige behandeling met orale corticosteroiden. Gedurende de periode van suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as kunnen bij patiënten verschijnselen en klachten van bijnierinsufficiëntie optreden bij blootstelling aan fysiek belastende omstandigheden, zoals traumata, operaties of infecties (in het bijzonder gastro-enteritis) of andere omstandigheden die gepaard gaan met een belangrijk verlies aan elektrolyten. Hoewel met Budesonide Focus Care vernevelsuspensie de klachten van astma in deze omstandigheden goed onder controle kunnen zijn, verschaft Budesonide Focus Care vernevelsuspensie in de aanbevolen doseringen minder dan de normale fysiologische hoeveelheden aan systemisch beschikbare glucocorticosteroiden en heeft Budesonide Focus Care vernevelsuspensie niet de mineralocorticosteroid werking die noodzakelijk is onder bovengenoemde omstandigheden.

Sommige patiënten hebben specifieke klachten tijdens het uitsluipen van de behandeling met orale glucocorticosteroiden, bijvoorbeeld pijn in spieren en gewrichten. Aan een algeheel verminderd steroid effect moet worden gedacht indien in zeldzame gevallen klachten optreden zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid of braken. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosering van het orale glucocorticosteroid soms noodzakelijk.

Vervanging van de behandeling met orale glucocorticosteroïden door behandeling met inhalatiecorticosteroïden kan in sommige gevallen allergieën, zoals rhinitis of eczeem, die tevoren door de systemische behandeling werden onderdrukt, ontmaskeren. Deze allergieën kunnen systemisch behandeld worden met antihistaminica of met lokale middelen.

Er is onvoldoende bekend over het eventuele groei remmende effect van budesonide bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar.

Leverfunctiestoornissen kunnen de eliminatie van corticosteroïden beïnvloeden. De eliminatiesnelheid gaat omlaag en de systemische blootstelling wordt verhoogd. Men moet bedacht zijn op mogelijke systemische bijwerkingen. De farmacokinetiek van budesonide na intraveneuze toediening was echter gelijk bij cirrotische patiënten en bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening van budesonide werd bij patiënten met leverfunctiestoornissen wel een effect op de farmacokinetiek gezien: de systemische beschikbaarheid nam toe. Dit kan klinisch relevant zijn bij patiënten met een zeer ernstige leverfunctiestoornis.

Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4 remmers moet vermeden worden. Als dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn (zie ook rubriek 4.5). Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met actieve of rustige longtuberculose en bij patiënten met schimmel- of virale infecties in de luchtwegen. Behandeling met corticosteroïden kan sommige symptomen van longtuberculose en andere bacteriële luchtwegaandoeningen, alsmede door schimmels en virussen teweeggebrachte luchtweginfecties maskeren. Ook kan longtuberculose weer actief worden bij (her)introductie van inhalatiecorticosteroïden.

Bij behandeling van astmapatiënten met luchtweginfecties dient hiermee rekening te worden gehouden, maar zowel de astma als de luchtweginfectie dient adequaat behandeld te worden. Bij een eventuele exacerbatie kan zonodig de dosering van dit geneesmiddel verhoogd worden of een kortdurende aanvullende behandeling gegeven worden.

Orale candidiasis kan optreden tijdens behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Deze infectie kan behandeling met geschikte antimycotische therapie noodzakelijk maken en bij sommige patiënten kan het stoppen van de behandeling noodzakelijk zijn (zie ook in rubriek 4.2).

Het is aan te bevelen de inhalatievloeistof via een mondstuk te inhaleren, in plaats van een gezichtsmasker, om zo lokale huidirritaties van het gezicht te voorkomen.

Bij eventueel gebruik van een gezichtsmasker dient het gezicht, na toediening van de inhalatievloeistof, te worden gewassen.

De vernevelkamer en mondstuk (of gezichtsmasker) dienen na elke toediening te worden gereinigd met een heet sopje. Na het reinigen goed afspoelen met water en drogen door de vernevelkamer weer op de compressor aan te sluiten.

Indien chronisch excessieve doseringen worden gebruikt kunnen systemische glucocorticosteroïdeffecten optreden, zoals hypercorticisme en bijniersuppressie.

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden kunnen voorkomen, met name als zeer hoge doseringen worden voorgeschreven voor langdurige behandeling. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroiden.

Mogelijke systemische effecten omvatten Ziekte van Cushing, Cushing-achtige symptomen, bijnierschorsuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom. Minder vaak kunnen psychologische of gedragsproblemen ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen). Daarom is het belangrijk de dosering van inhalatiecorticosteroiden tot een zo laag mogelijke dosering te titreren, waarbij een effectieve controle van astma wordt behouden.

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

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

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

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

Invloed op de groei

Het wordt aanbevolen om de lengte van de kinderen die chronisch met inhalatiecorticosteroiden behandeld worden, regelmatig te controleren. Als groeivertraging optreedt, dient de behandeling opnieuw beoordeeld te worden met als doel de dosering van het inhalatiecorticosteroid te verlagen. De voordelen van de corticosteroidbehandeling en de mogelijke risico's op de onderdrukking van de groei, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Daarbij kan overwogen worden om de patiënt te verwijzen naar een kinderlongarts.

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.

Budesonide Focus Care vernevelsuspensie bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. Remmers van dit enzym, zoals ketoconazol en itraconazol, kunnen daarom de systemische blootstelling aan budesonide enkele keren verhogen, zie rubriek 4.4. Omdat er geen gegevens zijn die een doseringsaanbeveling ondersteunen, dient de combinatie vermeden te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een verlaging van de budesonidedosering zou eveneens overwogen kunnen worden.

Beperkte gegevens over deze interactie van hoog gedoseerde budesonide per inhalatie duiden erop dat een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels (gemiddeld 4-voudig) kunnen optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met budesonide per inhalatie (enkele dosis van 1 mg)

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder ketoconazol, hiv-proteaseremmers, geneesmiddelen die cobicistat bevatten of andere krachtige CYP3A4 remmers, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen. De klinische relevantie hiervan is beperkt bij behandeling van korte duur (1-2 weken), maar moet in overweging worden genomen tijdens behandelingen van langere duur.

Verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroïden zijn waargenomen bij vrouwen die ook met oestrogenen en contraceptieve steroïden werden behandeld. Er werd echter geen effect waargenomen met budesonide en gelijktijdige inname van laag gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva.

Omdat de bijnierschorsfunctie onderdrukt kan worden, zou een ACTH-stimulatietest voor de diagnostisering van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten kunnen geven (lage waarden). Bij gebruik van de aanbevolen doseringen budesonide heeft cimetidine een gering, maar klinisch niet relevant effect op de farmacokinetiek van oraal toegediend budesonide.

Mogelijke invloed van Budesonide Focus Care vernevelsuspensie op andere geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten uit prospectieve, epidemiologische studies en uit wereldwijde post-marketing ervaring hebben geen verhoogd risico op bijwerkingen aangetoond bij de foetus en de pasgeborene na gebruik van budesonide per inhalatie tijdens de zwangerschap. Het voortzetten van een adequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap is zowel voor de foetus als voor de moeder van belang. Zoals met andere geneesmiddelen dienen de voordelen voor de moeder te worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus bij het toedienen van budesonide tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Echter, in therapeutische doses van budesonide worden geen effecten op de zuigeling verwacht. Budesonide kan gebruikt worden gedurende de periode van borstvoeden.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (0,20 of 0,40 mg tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding gaven, resulteerde in verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij zuigelingen.

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die worden geassocieerd met budesonide worden hieronder weergegeven: De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: Zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100), zelden (>1/10000, <1/1000), zeer zelden (<1/10000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orale candidiasis Pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Directe en vertraagde overgevoeligheidsreacties, inclusief rash, contact dermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Tekenen en symptomen van systemische corticosteroïdeffecten, inclusief bijnierschorsuppressie en groeivertraging*

Oogaandoeningen	Niet bekend Soms	Glaucoom Cataract Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	Zelden Soms	Rusteloosheid Nervositeit Gedragsverandering (voornamelijk bij kinderen) Depressie Slaapstoornissen Angst Psychomotore hyperactiviteit Agressie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Zelden	Hoest Heesheid Irritatie in de keel Bronchospasmen Dysfonie Heesheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spijkrampen

*zie subrubriek 'Kinderen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties

Irritatie van de gezichtshuid, als voorbeeld van een overgevoelighedsreactie, is opgetreden in enkele gevallen na gebruik van een vernevelaar met een gezichtsmasker. Om irritatie van de gezichtshuid te voorkomen, moet de huid met water gewassen worden na elk gebruik van het gezichtsmasker. Zie ook rubriek 4.4

Systemische bijwerkingen

Incidenteel kunnen tekenen of symptomen van systemische corticosteroïde bijwerkingen optreden tijdens het gebruik van inhalatiecorticosteroïden. Waarschijnlijk is de kans afhankelijk van de dosering, de blootstellingsduur, gelijktijdige en voorafgaande blootstelling aan corticosteroïden en individuele gevoeligheid.

Cataract

Tijdens placebogecontroleerde studies werd de bijwerking cataract ook gerapporteerd in de placebogroep met dezelfde frequentie (soms) als in de budesonidegroep.

Psychische stoornissen

Gegevens uit klinische studies met 13119 patiënten die budesonide per inhalatie kregen en 7278 patiënten die placebo kregen, zijn gepoold. De frequentie van de bijwerking angst was 0,52% bij budesonide per inhalatie en 0,63% bij placebo. De frequentie van de bijwerking depressie was 0,67% bij budesonide per inhalatie en 1,15% bij placebo.

Kinderen

Vanwege het risico van groeivertraging bij kinderen, dient de groei gevolgd te worden zoals beschreven in rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute overdosering

Acute overdosering van budesonide, zelfs bij excessieve doses, is in de regel geen ernstig klinisch probleem. Speciale noodmaatregelen zijn niet nodig.

Chronische overdosering

Bij patiënten die chronisch excessieve doseringen budesonide gebruiken, kunnen systemische glucocorticosteroïd-effecten optreden, zoals hypercorticisme en bijniersuppressie (zie rubriek 4.4). Patiënten die hogere doseringen dan goedgekeurd ontvangen, dienen nauwlettend te worden gevolgd en de dosering moet geleidelijk worden verlaagd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticosteroïden, ATC-code R03B A02.

Budesonide Focus Care vernevelsuspensie bevat het halogeenvrije corticosteroïd budesonide.

Budesonide oefent bij tracheale toediening plaatselijke een ontstekingsremmende werking uit met weinig systemische bijwerkingen. Budesonide wordt na absorptie namelijk snel in de lever geïnactiverd (zie ook rubriek 5.2).

Budesonide, als onderhoudstherapie, dempt de bronchiale hyperreactiviteit na provocatie met histamine of methacholine in daarvoor gevoelige patiënten.

Na een eenmalige dosering oraal geïnhaleerd budesonide, toegediend via Turbuhaler, is verbetering van de longfunctie al binnen enkele uren aantoonbaar. Een therapeutisch effect van oraal geïnhaleerd budesonide is echter pas na enige weken maximaal.

Invloed op de plasmacortisolspiegel

In onderzoek met gezonde vrijwilligers met Pulmicort Turbuhaler is aangetoond dat een dosis gerelateerd effect heeft op de plasmacortisolspiegel en de concentratie cortisol in de urine. In de aanbevolen dosering veroorzaakte Pulmicort Turbuhaler significant minder effect op de bijnierschorsfuncties dan prednison 10 mg, zoals aangetoond in ACTH-stimulatietesten.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat budesonide een goede werking uitoefent bij astma bronchiale en dat de bijwerkingen bij onderhoudstherapie meestal van lichte aard zijn.

Exacerbaties van COPD

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

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 199 patiënten met acute COPD-exacerbaties, werden patiënten behandeld met verneveld budesonide 8 mg per dag (viermaal daags 2 mg (n=71)) of met oraal prednisolon, elke 12 uur 30 mg (n=62) of met placebo (n=66), gedurende 3 dagen. Verbetering van FEV1 na luchtwegverwijding in vergelijking met placebo was 0,10 l met budesonide en 0,16 l met prednisolon; het verschil tussen beide actieve behandelingen was niet statistisch significant. Het gedeelte patiënten met een klinische verbetering van ten minste 0,15 l in FEV1 na luchtwegverwijding was groter in de groep die verneveld budesonide kreeg (34%) en in de groep die prednisolon kreeg (48%) dan in de placebogroep (18%). De verschillen waren statistisch significant voor beide actieve behandelingen versus placebo ($p < 0.05$) maar niet tussen de actieve behandelingen.

Kinderen

Klinische astma

De klinische effectiviteit van budesonide vernevelsuspensie is in een groot aantal studies geëvalueerd en het is aangetoond dat budesonide vernevelsuspensie werkzaam is bij zowel volwassenen en kinderen in een- of tweemaal daagse medicatie voor de profylaxe van persisterende astma.

Klinische - pseudokroep

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

Effectiviteit van budesonide vernevelsuspensie bij kinderen met lichte tot matige pseudokroep

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 87 kinderen (in de leeftijd van 7 maanden tot 9 jaar) die in het ziekenhuis waren opgenomen met een klinisch vastgestelde pseudokroep, werd uitgevoerd om te bepalen of budesonide vernevelsuspensie de kroepsymptoomscores verbeterden of de duur van de ziekenhuisopname verkortte. Een initiële dosis van budesonide vernevelsuspensie (2 mg) of placebo werd toegediend, gevolgd door ofwel budesonide vernevelsuspensie 1 mg of placebo elke 12 uur. Budesonide vernevelsuspensie 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%.

Effectiviteit van budesonide vernevelsuspensie bij kinderen met matige tot ernstige pseudokroep

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 83 zuigelingen en kinderen (in de leeftijd van 6 maanden tot 8 jaar) die in het ziekenhuis waren opgenomen voor pseudokroep. Patiënten kregen elke 12 uur met een maximum van 36 uur of tot ontslag uit het ziekenhuis, ofwel budesonide vernevelsuspensie 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 toonden zowel de budesonide vernevelsuspensie -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 budesonide vernevelsuspensie -groep statistisch significant ten opzichte van de placebogroep. Deze verbetering was vergelijkbaar duidelijk ten opzichte van placebo na 12 en 24 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij volwassenen is de biologische beschikbaarheid van budesonide na toediening van budesonide vernevelsuspensie via een vernevelaar ongeveer 15% van de nominale dosis en 40% tot 70% van de toegediende dosis. Slechts een kleine hoeveelheid 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 van een enkele dosis van 2 mg.

Distributie

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

Metabolisme

Budesonide wordt in sterke mate (voor 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.

Van de ingeslikte fractie wordt ca. 90% geïnactiveerd bij de eerste passage door de lever. Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450.

Eliminatie

De metabolieten 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 2- 3 uur na een intraveneuze toediening.

Lineariteit

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

Kinderen

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 budesonide vernevelsuspensie via een 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 preklinische veiligheidsonderzoek

De in dierstudies waargenomen effecten zijn het gevolg van een verhoogde farmacologische werking. Preklinische data van studies naar de chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit wezen in het therapeutische dosisbereik niet op de bijzondere risico's voor mensen. In dierstudies bleken hoge doseringen van glucocorticosteroiden zoals budesonide geboortefwijkingen te veroorzaken zoals open gehemelte en skeletafwijkingen. Het wordt niet waarschijnlijk geacht dat vergelijkbare effecten optreden bij mensen in therapeutische doseringen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat, natriumchloride, polysorbaat 80 (E433), citroenzuur (E330), natriumcitraat (dihydraat) (E331) en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere dan de in de rubriek 4.2 genoemde oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Na eerste opening van het foliezakje kan de ampul ongeopend drie maanden worden bewaard.

Na gebruik moet de resterende suspensie onmiddellijk worden weggegooid.

Zie rubriek 6.4

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bevriezen. Bewaar de ampullen in het foliezakje om ze tegen licht te beschermen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul voor eenmalig gebruik gemaakt van polyethyleen met lage dichtheid. Elke ampul voor eenmalig gebruik bevat 2 ml suspensie.

Doos met 20, 40 of 60 ampullen verpakt in drievoudig gelamineerd foliezakje met één ampul of strip van vijf ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte suspensie moet worden weggegooid.

Zie rubriek 4.2

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam
Nederland

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

RVG 128626, Budesonide 500 microgram/2 ml Focus Care, vernevelsuspensie
RVG 128630, Budesonide 1000 microgram/2 ml Focus Care, vernevelsuspensie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST