

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide Orion 100 Easyhaler, inhalatiepoeder, 100 microgram/dosis
Budesonide Orion 200 Easyhaler, inhalatiepoeder, 200 microgram/dosis
Budesonide Orion 400 Easyhaler, inhalatiepoeder, 400 microgram/dosis

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Budesonide Orion 100 Easyhaler : een afgemeten dosis bevat 100 microgram budesonide.
Budesonide Orion 200 Easyhaler: een afgemeten dosis bevat 200 microgram budesonide.
Budesonide Orion 400 Easyhaler: een afgemeten dosis bevat 400 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 de 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.

(NB: Budesonide Orion 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 Orion 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.

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 Orion 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 inhalatiesteroiden 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 Orion 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 foliezakje 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 Orion 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 budesonide of voor de in rubriek 6.1 (lactose, dat kleine hoeveelheden melkeiwitten bevat).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Budesonide Orion Easyhaler is niet bedoeld voor de behandeling van een acute dyspnoe of status asthmaticus. Deze aandoeningen vereisen een kortdurende inhalatie-bronchodilatator.

De patiënten dienen zich ervan bewust te zijn dat het Budesonide Orion 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.

Patiënten die hoge doseringen nood-corticosteroiden nodig hadden of langdurige behandeling met de hoogste aanbevolen dosering inhalatiecorticosteroiden, kunnen een verhoogd risico hebben op verslechtering van de adrenale functie. Deze patiënten kunnen bij blootstelling aan ernstige stress tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie vertonen. Extra systemische steroïden dienen dan ook in overweging genomen te worden in tijden van stress of bij electieve operaties.

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 aanzienlijke 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.

Orale *Candida*-infecties kunnen ontstaan tijdens een 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 behandeling vereisen met geschikte antimycotica en bij sommige patiënten kan staken van de behandeling 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 corticosteroïden 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 Orion 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 Orion Easyhaler alleen te gebruiken indien de infecties goed worden behandeld.

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

Een verminderde leverfunctie beïnvloedt de eliminatie van corticosteroïden, wat tot een verlaagde eliminatiesnelheid en een verhoogde systemische beschikbaarheid kan leiden. Men dient 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, HIV proteaseremmers 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 inhalatiecorticosteroïden worden behandeld. Als de groei vertraagt, dient de behandeling heroverwogen te worden, met als doel, indien mogelijk, de dosering van de inhalatiecorticosteroïden 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

Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. Remmers van dit enzym, bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, ciclosporine, ethinylestradiol, cobicistat en troleandomycine, kunnen dus de systemische beschikbaarheid van budesonide enkele malen verhogen (zie rubriek 4.4).

Dit is bij een kortdurende behandeling (1-2 weken) slechts van geringe klinische relevantie, maar dient wel in overweging te worden genomen bij een langdurige behandeling.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Aangezien er geen gegevens zijn die een doseringsaanbeveling ondersteunen, dient deze combinatie vermeden te worden. Als dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen de toedieningen zo lang mogelijk te zijn, en een dosisvermindering van budesonide kan ook overwogen worden.

Beperkte gegevens over deze interactie van hoge doses geïnhaleerd budesonide wijzen erop dat uitgesproken stijgingen van de plasmaspiegel (gemiddeld een verviervoudiging) kunnen optreden wanneer itraconazol 200 mg eenmaal daags gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerd budesonide (enkelvoudige dosis van 1000 µg). Gestegen plasmaspiegels en toegenomen effecten van corticosteroiden zijn gezien bij vrouwen die ook behandeld werden met oestrogenen en contraceptieve steroïden, maar er is geen effect waargenomen met budesonide en het gelijktijdige gebruik van laaggedoseerde orale combinatiecontraceptiva.

Omdat de bijnierfunctie verminderd kan zijn, vertoont een ACTH-stimulatietest om pituitaire insufficiëntie aan te tonen mogelijk een foutief resultaat (te lage waarden).

4.6 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 pasgeboren 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.

Glucocorticosteroiden hebben in dierexperimenteel onderzoek aanleiding gegeven tot misvormingen (zie ook rubriek 5.3). Gezien de aanbevolen dosering is het niet waarschijnlijk dat dit relevant is 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 uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen van budesonide worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Budesonide mag tijdens de periode van borstvoeding gebruikt worden.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (tweemaal daags 200 of 400 µg) van astmatische zogende vrouwen leidt tot een te verwaarlozen systemische blootstelling aan budesonide bij de zuigeling.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dosis voor beide dosisniveaus bij het kind 0,3% van de dagelijkse dosis van de moeder, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij de kinderen werd geschat op 1/600ste van de plasmaconcentraties die bij de moeders gezien werden, uitgaande van complete orale biologische beschikbaarheid bij het kind. De plasmaconcentraties budesonide bij de kinderen waren in alle gevallen beneden de kwantificatielimiet.

Op grond van gegevens over geïnhaleerd budesonide en het feit dat de farmacokinetiek van budesonide binnen het therapeutische doseringsinterval lineair is na nasale, geïnhaleerde, orale en rectale toediening, wordt verwacht dat de blootstelling van de zuigeling bij therapeutische doses budesonide laag is.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en 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 ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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 (waaronder rash, contactdermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties) | | |
| Endocriene aandoeningen | | | Hypocorticisme, hypercorticisme, tekenen en symptomen van systemische effecten van corticosteroiden, waaronder bijniersuppressie en groeivertraging** | | |
| Psychische stoornissen | | Angst**, depressie** | Gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) rusteloosheid, nervositeit | | Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, agressie, geïrriteerdheid, psychose |
| Oogaandoeningen | | Cataract***, wazig zien (zie ook rubriek 4.4) | | Glaucoom | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | Hoesten, geïrriteerde keel | | Heesheid, dysfonie, bronchospasmen (zie rubriek 4.4) | | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Moeite met slikken | | | | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | | Pruritus, erytheem, blauwe plekken | | |

| | | | | | |
|--|--|-------------------|--|-----------------------------|--|
| Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen | | Spier- spasmen | | Verminderde botdichtheid | |
| 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.

****Pediatriese patiënten**

Vanwege het risico op groeivertraging bij pediatrisch patiënten dient de groei gecontroleerd te 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering:

De acute toxiciteit van budesonide is laag. Indien chronisch excessieve doseringen worden gebruikt, kunnen systemische glucocorticosteroïden effecten 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:

Acute overdosering, zelfs met excessieve doseringen, zal waarschijnlijk geen klinisch probleem zijn. 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 corticosteroiden te gebruiken (bijvoorbeeld een hoge dosering hydrocortison). Patiënten met adrenocorticale atrofie worden gezien als steroïd-afhankelijk en dienen op een passende onderhoudstherapie met systemische corticosteroiden te worden ingesteld totdat hun toestand gestabiliseerd is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Glucocorticoïden. ATC-code: R03BA02.

Budesonide is een corticosteroid met een sterke lokale ontstekingsremmende werking.

Plaatselijke ontstekingsremmende effect

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroiden 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 Orion 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 Orion 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 corticosteroïden 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 foliezakje geopend is: 6 maanden. Bewaren beneden 30°C en buiteninvloed van vocht bewaren.

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 - styreenbutadien;

stofkapje - polypropyleen.

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

Verpakkingen:

Budesonide Orion 100 Easyhaler 100 microgram:

- 200 doses+beschermend omhulsel
- 200 doses
- 2x200 doses
- 600 doses (3x200)

Budesonide Orion 200 Easyhaler 200 microgram:

- 120 doses
- 200 doses+beschermend omhulsel
- 200 doses
- 2x200 doses
- 600 doses (3x200)

Budesonide Orion 400 Easyhaler 400microgram:

- 100 doses+ beschermend omhulsel
- 100 doses
- 2x100 doses
- 3x 100 doses

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

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

RVG 30314 (Budesonide Orion 100 Easyhaler, inhalatiepoeder, 100 microgram/dosis)
RVG 30315 (Budesonide Orion 200 Easyhaler, inhalatiepoeder, 200 microgram/dosis)
RVG 30316 (Budesonide Orion 400 Easyhaler, inhalatiepoeder, 400 microgram/dosis)

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

Datum van eerste goedkeuring: 11 oktober 2004
Datum van laatste hernieuwing: 7 maart 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 6.3 en 6.5: 30 november 2021