

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie in ampul

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml suspensie bevat 0,5 mg budesonide.

Een ampul met 2 ml suspensie bevat 1,0 mg budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Vernevelsuspensie.

Witte tot gebroken witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van persisterend astma bronchiale bij patiënten waarbij het gebruik van een drukgedreven inhalator of een formulering met droog poeder onvoldoende of niet geschikt is.
- Behandeling van zeer ernstige pseudokroep (laryngitis subglottica), waarbij een ziekenhuisopname geïndiceerd is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Astma

De dosis dient tweemaal daags te worden gegeven.

Eenmaal daagse toediening kan worden overwogen in gevallen van mild tot matig stabiel astma.

##### **Aanvangsdosering:**

De aanvangsdosis dient te worden afgestemd aan de hand van de ernst van de ziekte en dient daarna te worden aangepast op individuele basis. De volgende doseringen worden aanbevolen ofschoon men altijd dient te zoeken naar de laagst mogelijke effectieve dosis:

*Kinderen ouder dan 6 maanden:*

0,25 – 1,0 mg per dag. Een aanvangsdosis tot 2,0 mg per dag dient te worden overwogen bij patiënten die onderhoudstherapie met orale corticosteroiden krijgen.

*Volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen/adolescenten ouder dan 12 jaar:*

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

### **Onderhoudsdosis:**

De onderhoudsdosis dient te worden aangepast aan de eisen van de individuele patiënt aan de hand van de ernst van de ziekte en de klinische respons van de patiënt. Zodra het gewenste klinische effect is bereikt moet de onderhoudsdosis worden verlaagd tot de laagst mogelijke dosis die nodig is om de symptomen te beheersen.

#### *Kinderen ouder dan 6 maanden:*

0,25 – 1,0 mg per dag.

#### *Volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen/adolescenten ouder dan 12 jaar:*

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

### **Eenmaal daagse toediening:**

Bij kinderen en volwassenen met mild tot matig stabiel astma met een onderhoudsdosis tussen de 0,25 mg en 1 mg budesonide per dag kan worden overwogen om eenmaal daags te doseren. Zowel bij patiënten die geen behandeling met corticosteroiden krijgen als bij goed-gecontroleerde patiënten die reeds geïnhaleerde steroïden gebruiken kan worden gestart met eenmaal daagse toediening. De dosis kan in de ochtend en in de avond worden gegeven. Wanneer het astma verslechtert, moet de dosis worden verhoogd door deze tweemaal daags toe te dienen.

### **Aanvang van het effect:**

Binnen 3 dagen na aanvang van toediening van budesonide kan verbetering van het astma optreden. Na 2 tot 4 weken behandeling zal het maximale effect pas worden bereikt.

### **Patiënten met onderhoudsbehandeling met orale glucocorticoiden:**

#### *Astma*

Het gebruik van Budesonide vernevelsuspensie kan orale glucocorticosteroiden vervangen of de dosis ervan significant verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt op Budesonide vernevelsuspensie dient de patiënt in een betrekkelijk stabiele fase te verkeren. Budesonide vernevelsuspensie wordt dan in een hoge dosis gedurende circa 10 dagen aan de bestaande medicatie van orale corticosteroiden toegevoegd. Na deze periode kan worden begonnen met een geleidelijke verlaging van de orale dosis corticosteroid (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 corticosteroid volledig door Budesonide vernevelsuspensie te vervangen. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

Tijdens het afbouwen van de systemische corticosteroid therapie zullen sommige patiënten steroïd onttrekkingsverschijnselen meemaken, bijvoorbeeld gewrichts- en/of spierpijn, gebrek aan energie en depressie of zelfs verminderde longfunctie. Deze patiënten dienen geadviseerd te worden om door te gaan met de behandeling met geïnhaleerd budesonide, maar zij dienen tevens te worden onderzocht op objectieve tekenen van bijnierinsufficiëntie. Wanneer deze tekenen aanwezig zijn moet de dosis van het systemische corticosteroid tijdelijk worden verhoogd en dan nog langzamer worden afgebouwd. In perioden van stress of ernstige astma-aanvallen kan het nodig zijn om patiënten in de overgangsfase te behandelen met systemische corticosteroiden.

## Pseudokroep

Bij zuigelingen en kinderen met pseudokroep is de gebruikelijke dosering 2 mg verneveld budesonide. Dit wordt eenmalig toegediend of als twee doses van 1 mg met een tussenpoos van 30 minuten. De dosering kan elke 12 uur herhaald worden met een maximum van 36 uur of totdat klinische verbetering optreedt.

### Wijze van toediening:

Alleen voor inhalatie.

Doseringsschema:

Dosering in mg	Volume Budesonide vernevelsuspensie
0,25	-
0,5	-
0,75	-
1	2 ml
1,5	3 ml
2	4 ml

### Verdeling van de dosis en mengbaarheid:

De inhoud van een ampul kan worden gedeeld om de dosis aan te passen.

De helft van de inhoud van een ampul moet in de vernevelaar worden geplaatst en moet worden gemengd met hetzelfde volume van een 0,9% natriumchlorideoplossing. Het gebruik van een maatspuit is aanbevolen om juiste dosering zeker te stellen.

Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie, kan worden gemengd met 0,9% natriumchlorideoplossing en met inhalatieoplossingen die terbutaline, salbutamol, natriumcromoglycaat of ipratropium bevatten.

### Vernevelaar:

Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie, moet worden toegediend met een vernevelaar die is uitgerust met een mondstuk of een masker. De vernevelaar moet worden aangesloten op een compressor met een juiste luchtstroom (5-8 l/min) en het vulvolume dient tussen de 2 en 4 ml te zijn.

Er kan variatie zijn in de performance (afgegeven dosis) van vernevelaars, zelfs tussen hetzelfde merk en model.

**Let op!** Ultrasound vernevelaars zijn niet geschikt voor verneveling van Budesonide vernevelsuspensie, en kunnen daarom niet worden aanbevolen.

### Instructie voor gebruik:

Het sproeivat moet voor gebruik worden geschud.

Om het risico van orofaryngeale Candida-infecties te minimaliseren moet de patiënt na inhalatie de mond met water spoelen.

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

De vernevelaar dient na ieder gebruik te worden schoongemaakt.

Was het vernevelvat en mondstuk of gezichtsmasker in warm water met een zacht schoonmaakmiddel volgens de instructies van de fabrikant. Spoel goed af en droog door het vernevelvat aan te sluiten op 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 0,5 mg/ml is niet geïndiceerd voor de behandeling van een acute dyspnoe of status astmaticus. Deze aandoeningen dienen te worden behandeld met kortwerkende  $\beta$ -sympathomimetica en andere bronchodilatoren.

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 twee maal daagse dosering naast zijn gebruikelijke onderhoudsdosering van de systemische 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 mg prednisolon of een vergelijkbaar product) naar een zo laag mogelijke dosering. Het is mogelijk om de orale corticosteroiden volledig te vervangen door inhalatiecorticosteroiden. Patiënten die overgestapt zijn op de inhalatiebehandeling en van wie de adrenocorticale functie verminderd is, kunnen extra systemische steroiden nodig hebben in tijden van stress, zoals operaties, infecties of verergerende astma-aanvallen.

Patiënten die een noodbehandeling met een hoge dosering corticosteroiden of een verlengde behandeling met de maximale aanbevolen dosering inhalatie-corticosteroiden nodig hebben, kunnen eveneens risico op een verminderde bijnierfunctie 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.

Bij de overgang van orale therapie op geïnhaleerd budesonide kunnen symptomen optreden die voorheen door de systemische behandeling met glucocorticoiden zijn onderdrukt, bijvoorbeeld verschijnselen als allergische rhinitis, eczeem en gewrichtspijn. Er dient een speciale behandeling te worden gegeven om deze verschijnselen te behandelen.

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

Zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, wat zich kan uiten in plotseling piepende ademhaling en kortademigheid na de dosering. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende inhalatie-bronchodilator en dienen onmiddellijk te worden behandeld. Indien dit gebeurt, dient de behandeling met budesonide 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 snel werkende inhalatiebronchodilator te worden gebruikt en een medisch onderzoek te worden overwogen. Wanneer, ondanks een maximale dosis van inhalatiecorticosteroiden, de verschijnselen van astma niet voldoende verminderen, kunnen de patiënten een kortdurende behandeling met systemische corticosteroiden nodig hebben. In dat geval is het nodig om de behandeling met inhalatiecorticosteroiden voort te zetten, tegelijk met de behandeling via de systemische route.

Systemische effecten kunnen met elk geïnhaleerd corticosteroïd optreden, vooral bij hoge doses die voor lange tijd worden voorgeschreven. Deze effecten zijn minder waarschijnlijk bij een inhalatiebehandeling dan bij gebruik van orale corticosteroiden. De mogelijke systemische effecten omvatten het syndroom van Cushing, kenmerken van Cushing, adrenale suppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en meer zeldzaam een aantal psychologische of gedragseffecten waaronder psychomote hyperactiviteit, slaapstoornissen, onrust, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Daarom is het van belang dat de dosis inhalatiecorticosteroiden ingesteld wordt op de laagste dosis waarbij astma nog effectief onder controle wordt gehouden.

#### *Invloed op de groei*

Aanbevolen wordt om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig met inhalatiecorticosteroiden worden behandeld. Als de groei vertraagd wordt dient de behandeling heroverwogen te worden, met als doel de dosering van de inhalatiecorticosteroiden te verlagen. De voordelen van de corticosteroïdbehandeling en de mogelijke risico's op de onderdrukking van de groei, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Tevens dient te worden overwogen de patiënt te verwijzen naar een kinderarts gespecialiseerd in longziekten.

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

Tijdens de behandeling met geïnhaleerde corticosteroiden kunnen orale Candida-infecties optreden. Het kan nodig zijn om deze infecties met geschikte antischimmel middelen te behandelen en bij sommige patiënten kan het nodig zijn om de behandeling te stoppen (zie tevens 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 wellicht de dosis van geïnhaleerd budesonide verhogen, en een korte kuur met orale corticosteroiden kan nodig zijn. Een snel werkende inhalatie bronchodilator dient gebruikt te worden als reddingsmedicatie om de acute verschijnselen van astma te verlichten.

Voordat de behandeling met geïnhaleerd budesonide wordt voortgezet bij patiënten met een actieve en sluimerende longtuberculose zijn speciale voorzorgen en adequate specifieke therapeutische controle nodig. Ook dienen patiënten met een fungale, virale of andere luchtweginfecties zorgvuldig te worden geobserveerd en met speciale zorg te worden behandeld en zij dienen budesonide uitsluitend te gebruiken als zij ook adequaat voor deze infecties worden behandeld.

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

Bij patiënten met ernstige leverstoornissen kan de behandeling met geïnhaleerd budesonide tot een verlaagde eliminatiesnelheid leiden, en dus een verhoogde systemische beschikbaarheid. Men dient rekening te houden met mogelijke systemische effecten. Daarom moet bij deze patiënten de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as regelmatig worden gecontroleerd.

Gelijktijdige behandeling met ketoconazol, HIV-proteaseremmers of andere krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Wanneer dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen toediening van de twee geneesmiddelen zo lang mogelijk te zijn.

Recente epidemiologische studies laten een toegenomen incidentie zien van pneumonie bij patiënten met Chronische Obstructieve Pulmonaire Ziekten (COPD) die worden behandeld met geïnhaleerde corticosteroiden, met een aangepaste odds ratio van 1,7 (Referentie). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van budesonide voor patiënten met een respiratoire aandoening die een component van COPD zou kunnen bevatten.

#### Visuele stoornissen

Visuele storing kan worden gemeld met systemische en actuele gebruik van corticosteroiden. Als een patiënt zich presenteert met symptomen zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, moet de patiënt in aanmerking komen voor verwijzing naar een oogarts voor de evaluatie van mogelijke oorzaken die kunnen bestaan uit cataract, glaucoom of zeldzame ziekten, zoals centrale sereuze chorioretinopathy (CSCR) die zijn gerapporteerd na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie, moet worden toegediend met een vernevelaar. Ultrasound vernevelaars dienen niet te worden gebruikt omdat zij niet geschikt zijn voor vernevelsuspensies.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Budesonide 0,5 mg/ml vernevelsuspensie kan de werking van geïnhaleerde beta-2-sympathomimetica versterken.

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.

Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats via CYP3A4. Daarom kunnen remmers van dit enzym, bijv. ketoconazol en itraconazol, de systemische blootstelling aan budesonide verschillende malen verhogen, zie rubriek 4.4. Omdat gegevens over aanbevolen doseringen ontbreken, dient deze combinatie te worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een vermindering in de dosering van budesonide kan worden overwogen. Beperkte gegevens over deze interactie van hoog-gedoseerd budesonide duiden er op dat een aanzienlijke toename in plasmaspiegels (gemiddeld viervoudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags tegelijk met geïnhaleerd budesonide (enkelvoudige dosis van 1000 µg) wordt toegediend.

Andere potentiële remmers van CYP3A4, zoals erythromycine, clarithromycine, ritonavir en saquinavir kunnen waarschijnlijk ook de plasmaconcentraties van budesonide aanzienlijk verhogen.

Cimetidine heeft een zwak maar klinisch niet significant remmend effect op het hepatische metabolisme van budesonide.

Bij vrouwen die tevens worden behandeld met oestrogenen en anticonceptie steroïden zijn verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroïden waargenomen, maar bij gelijktijdige inname van laag-gedoseerde orale anticonceptie en gebruik van budesonide is geen effect waargenomen.

De remmende werking op de bijnierfunctie is additief bij gelijktijdig gebruik van systemische of intranasale steroïden.

De ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie kan een foutief resultaat (lage waarden) geven omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De meeste resultaten uit prospectieve, epidemiologische studies en wereldwijde post-marketing data hebben niet geleid tot detectie van een verhoogd risico op bijwerkingen voor de foetus en het pasgeboren kind door gebruik van geïnhaleerd budesonide gedurende de zwangerschap. Het is zowel voor de foetus als de moeder van belang om gedurende de zwangerschap een adequate astmabehandeling te handhaven. Zoals met andere geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap worden toegediend, moeten de voordelen van toediening van budesonide voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus.

### Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses worden echter geen effecten op het zogende kind verwacht. Budesonide kan worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven leidt tot verwaarloosbare systemische blootstelling van de baby's die borstvoeding krijgen aan budesonide.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dagelijkse dosis voor baby's 0,3% van de dagelijkse maternale dosis voor beide doseringen, en de gemiddelde plasmaconcentratie in baby's werd geschat op 1/600 van de concentraties die in matернаal plasma worden gevonden, uitgaande van complete orale biologische beschikbaarheid bij baby's. De budesonide-concentraties in plasma monsters van baby's waren allen onder de kwantificeringsgrens. Gebaseerd op de gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide binnen het therapeutische doseergebied na nasale, geïnhaleerde, orale of rectale toediening lineaire PK eigenschappen heeft, wordt verwacht dat, bij therapeutische doses budesonide, de blootstelling voor het kind dat borstvoeding krijgt laag is.

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

Geïnhaleerd budesonide heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### *Tabel met bijwerkingen*

Voor de incidentie van bijwerkingen gelden de volgende definities:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $1/10.000$ ), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties* inclusief huiduitslag, contactdermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zelden	Kenmerken en verschijnselen van systemische corticosteroïd effecten, inclusief bijniersuppressie en groeiachterstand**
Oogaandoeningen	Soms	Cataract* Wazig zicht (zie ook paragraaf 4.4)
	Niet bekend	Glaucoom
Psychische stoornissen	Soms	Angst*, depressie*
	Zelden	Rusteloosheid, nervositeit, gedragsverandering (vooral bij kinderen)
	Niet bekend	Slaapstoornissen, psychomotore activiteit, agressie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Heesheid, hoesten, keelirritatie



	Zelden	Bronchospasmen, dysfonie
Maagdarmslaandoeningen	Vaak	Orale mucosale irritatie, moeilijkheden met slikken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken, huidreacties, pruritis, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
	Zelden	Groeiachterstand
Onderzoeken	Zeer zelden	Verminderde botdichtheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Beven (tremor)

\* zie *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: irritatie van de gezichtshuid, cataract, angst, depressie* hieronder

\*\* Zie *Pediatrie populatie*, hieronder

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Irritatie van de gezichtshuid, als voorbeeld van een overgevoeligheidsreactie, is opgetreden in sommige gevallen waarin een vernevelaar met een gezichtsmasker is gebruikt. Om irritatie te voorkomen moet het gezicht na gebruik van het masker worden gewassen met water.

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

Klinische trials met 13.119 patiënten met geïnhaald budesonide en 7278 patiënten met placebo zijn samengevoegd. De frequentie van angst was 0,52% bij geïnhaald budesonide en 0,63% bij placebo; van depressie was dat 0,67% bij geïnhaald budesonide en 1,15% bij placebo.

Er bestaat een verhoogd risico van pneumonie bij patiënten met nieuw gediagnostiseerd COPD die beginnen met de behandeling met geïnhalerde corticosteroiden. Een gewogen beoordeling van 8 verzamelde klinische studies met 4643 COPD patiënten die waren behandeld met budesonide en 3643 patiënten die gerandomiseerd waren voor een andere behandeling van met geïnhalerde corticosteroiden liet echter geen verhoogd risico van pneumonie zien. De resultaten van de eerste 7 van deze 8 onderzoeken zijn als meta-analyse gepubliceerd.

Behandeling met geïnhaald budesonide kan een Candida-infectie in de mond-keelholte veroorzaken. Uit ervaringen 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 antischimmel therapie worden behandeld zonder onderbreking van de budesonide inhalatie.

Gewoonlijk kan hoesten worden voorkomen door inhalatie van een beta-2 agonist (bijvoorbeeld terbutaline) 5-10 minuten voor toediening van Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie.

Af en toe kunnen bij geïnhalerde glucocorticosteroiden tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde-bijwerkingen optreden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, de blootstellingstijd, gelijktijdige en eerdere corticosteroïd 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 systemische effecten als beschreven treden echter waarschijnlijk bij geïnhaleerd budesonide minder op dan bij orale corticosteroiden.

#### Pediatrische populatie

Vanwege het risico bij de pediatrische populatie van groeiachterstand, moet de groei worden gevolgd 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

#### *Verschuiven:*

Een acute overdosis met budesonide geeft gewoonlijk geen klinische problemen. Het enige schadelijke effect na een groot aantal sprays in een korte periode is suppressie van de cortex functie.

In geval van chronisch gebruik van zeer hoge doses kan naast adrenocorticale suppressie een zekere mate van cortex atrofie optreden.

#### *Behandeling:*

Acute overdosering: Er hoeven geen acute maatregelen te worden genomen. De behandeling met budesonide dient te worden voortgezet met de laagst mogelijke effectieve onderhoudsdosis en de adrenocorticale functie zal zelf automatisch herstellen binnen 1 tot 2 dagen.

Chronische overdosering: De patiënt moet worden behandeld als afhankelijk van steroïden en dient te worden overgezet op een passende onderhoudsdosis van een systemisch steroïd, bijvoorbeeld prednisolon. Zodra de conditie stabiel is moet de patiënt de behandeling met de aanbevolen dosis geïnhaleerd budesonide voortzetten.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Overige middelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatiemiddelen, Glucocorticoïden.

ATC code: R03 BA 02

Budesonide is een glucocorticoïd met een krachtige plaatselijke ontstekingsremmende werking.

#### Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticoïden bij de behandeling van astma wordt niet volledig begrepen. Ontstekingsremmende effecten (waarbij T-cellen, eosinofiele cellen en mestcellen betrokken zijn) zoals remming van de afgifte van ontstekingsmediatoren en de remming van de door cytokinen gemedieerde immuunrespons, zijn waarschijnlijk belangrijk. De sterkte van budesonide, gemeten als affiniteit voor glucocorticoïdreceptoren, is ongeveer 15 maal groter dan die van prednisolon.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinisch onderzoek bij astma patiënten waarin geïnhaleerd budesonide werd vergeleken met placebo toonde statistisch significante effecten aan van geïnhaleerd budesonide maar niet van oraal budesonide. Het therapeutische effect van normaal gebruikte doses geïnhaleerd budesonide kan daarom voornamelijk verklaard worden door een direct effect op de luchtwegen.

Bij challenge testen bij proefdieren en bij mensen heeft budesonide een anti-anafylactische en anti-inflammatoire werking laten zien. Dit effect uit zich door verminderde obstructie in de bronchiën en een vertraagde allergische reactie.

Ook is aangetoond dat budesonide de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en metacholine bij hyperreactieve patiënten vermindert. Behandeling met geïnhaleerd budesonide is met effect gebruikt om inspanning-geïnduceerd astma te voorkomen.

#### **Invloed op de plasmacortisolspiegel**

In onderzoek met gezonde vrijwilligers met geïnhaleerde budesonide is aangetoond dat het een dosis gerelateerd effect heeft op de plasmacortisolspiegel en de concentratie cortisol in de urine. In de aanbevolen dosering veroorzaakte geïnhaleerde budesonide significant minder effect op de bijnierschorsfuncties dan prednison 10 mg, zoals aangetoond in ACTH-stimulatietesten. Er werden geen klinisch relevante veranderingen in de plasma cortisolwaarden of in de respons op ACTH stimulatie waargenomen wanneer budesonide werd gegeven in doses tot dagelijks 1600 µg gedurende 3 maanden aan volwassenen en tot dagelijks 800 µg aan kinderen. Langtermijn controle gedurende 52 weken bevestigde dat de HPA as niet was onderdrukt.

#### **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. Hieronder worden enkele voorbeelden van representatieve studies gegeven.

##### *Klinische - kroep*

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

##### *Effectiviteit bij kinderen met lichte tot matige kroep*

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, 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 kroep, 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 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 bij kinderen met matige tot ernstige kroep*

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek vergeleek de effectiviteit van Budesonide vernevelsuspensie en placebo bij 83 zuigelingen en kinderen (in de leeftijd van 6 maanden tot 8 jaar) die in het ziekenhuis waren opgenomen voor kroep. 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.

Zowel astma als geïnhaleerde glucocorticoïden kunnen de lengtegroei beïnvloeden. Het effect van Budesonide vernevelsuspensie op de lengte is bestudeerd bij 519 kinderen (van 8 maanden tot 9 jaar) in drie prospectieve, gerandomiseerde, open, ongeblindeerde studies. De studies lieten geen significant verschil zien in de lengtegroei van de kinderen die werden behandeld met Budesonide vernevelsuspensie of met conventionele astma therapie. Twee studies (N = 239 en 72 patiënten respectievelijk) lieten na één jaar behandeling met Budesonide vernevelsuspensie 7 mm en 8 mm meer groei zien vergeleken met traditionele astma therapie (niet statistisch significant), terwijl één studie (N = 208) na één jaar behandeling met Budesonide vernevelsuspensie een lengtegroei liet zien die 8 mm minder was dan in de groep met conventionele astma behandeling (statistisch significant verschil).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

Bij volwassenen is de systemische biologische beschikbaarheid van budesonide na toediening van Budesonide vernevelsuspensie met 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 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 (~90%) door first-pass biotransformatie in de lever omgezet in metaboliëten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde

activiteit van de belangrijkste metabolieten, het 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en het 16 $\alpha$ -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.

### **Pediatrie 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 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 preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens, gebaseerd op chronische toxiciteitsstudies, genotoxiciteit en carcinogeniciteit, hebben geen special gevaar voor mensen geopenbaard van therapeutische doseringen.

Glucocorticoïden, inclusief budesonide, hebben bij dieren teratogenen effecten veroorzaakt, zoals gespleten gehemelte en skeletafwijkingen. Soortgelijke effecten zijn bij therapeutische doseringen bij de mens onwaarschijnlijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Polysorbaat 80 (E433)

Citroenzuur (E330)  
Natriumcitraat (E331)  
Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddelen mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve met die in rubriek 6.6.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening van het sachet kan de ampul ongeopend 3 maanden worden bewaard.  
Gebruik de ampul binnen 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**

Low density polyethyleen ampul met 2 ml vernevelsuspensie.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Budesonide vernevelsuspensie kan worden gemengd met 0,9% fysiologisch zout en met oplossingen van terbutaline, salbutamol, natriumcromoglycaat of ipratropiumbromide.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte vloeistof dient te worden weggegooid.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 32123 Budesonide Sandoz 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie in ampul

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2006

Datum hernieuwing van de vergunning: 24 februari 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024