

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PULMICORT 0,25 mg/ml, vernevelsuspensie
PULMICORT 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PULMICORT 0,25 mg/ml (500 microgram/dosis) bevat 0,25 mg budesonide per ml suspensie.
PULMICORT 0,5 mg/ml (1000 microgram/dosis) bevat 0,5 mg budesonide per ml suspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

PULMICORT 0,25 mg/ml, vernevelsuspensie
PULMICORT 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PULMICORT is aangewezen als basisbehandeling bij bronchiaal astma wanneer een anti-inflammatoire behandeling nodig blijkt door een onvoldoende respons op bronchodilatoren en op natriumcromoglicaat en voor wat PULMICORT vernevelsuspensie betreft wanneer het gebruik van een doseeraerosol onder druk of een droog poederformulering onvoldoende of ongeschikt is. Als het om het inflammatoire aspect van astma gaat, kan de arts de behandeling inzetten met inhalatiecorticosteroiden en vervolgens bèta-agonisten toevoegen wanneer dit nodig blijkt.

De maximale therapeutische werking van PULMICORT treedt op na ongeveer 10 dagen behandeling. Het gebruik ervan laat toe de orale corticotherapie te verminderen of zelfs af te schaffen.

PULMICORT vernevelsuspensie is ook aangewezen voor de behandeling van zeer ernstige pseudokroep (laryngitis subglottica), waarbij een ziekenhuisopname geïndiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

1) Bronchiaal astma

De behandeling van astma (bij een volwassen patiënt of bij een kind) berust op de volgende principes:

- de patiënt moet aan de hand van geschreven richtlijnen geïnformeerd worden over de onderhoudsbehandeling en de therapeutische schema's;
- vermijden en controleren van factoren die astma uitlokken: een uitgeschreven plan met maatregelen moet aan de patiënt of aan de ouders van het kind met astma overhandigd worden om hen vertrouwd te maken met de behandeling van acute opflakkingen en de aanpassing van de posologie op basis van objectieve parameters zoals een meting van het piek-expiratie-debiet;
- een behandeling met geneesmiddelen starten, eventueel in combinatie met een psychologische begeleiding (kinderen met een moeilijk te behandelen toestand).

De posologie is individueel en moet bepaald worden door de behandelende arts. Het is belangrijk PULMICORT regelmatig te gebruiken aangezien dit product geen onmiddellijke verlichting van de bronchospasmen veroorzaakt. De volgende doseringsschema's kunnen als richtlijn dienen.

De onderhoudsdosis is de laagste dosis waarmee de patiënt asymptomatisch kan worden gehouden.

Gezien de hoge veiligheidscoëfficiënt werd PULMICORT in bijzonder ernstige gevallen in hoge dosissen toegediend.

De toe te dienen dosis wordt op individuele basis vastgesteld, vervolgens, eens de astma onder controle is, zal de onderhoudsbehandeling aangepast worden en overeenkomen met de kleinst mogelijke doeltreffende dosis. De volledige dosis wordt verdeeld over 1 of 2 innames per dag. Dagelijkse hoeveelheden van 0,25 tot 1 mg mogen in één enkele inname toegediend worden.

• Volwassenen en bejaarde patiënten

Aanbevolen aanvangsdosis	1-2 mg per dag
Onderhoudsbehandeling	0,5-4 mg per dag
Zeer ernstige gevallen	De dosissen mogen verhoogd worden

• Kinderen vanaf 3 maanden

Aanbevolen aanvangsdosis	0,25-0,5 mg per dag
Patiënten behandeld met orale steroïden	1 mg per dag indien nodig
Onderhoudsbehandeling	0,25-2 mg per dag

• Toediening in een eenmalige dagelijkse dosis

Deze kan overwogen worden bij volwassenen en kinderen met licht tot matig astma, waarbij de onderhoudsdosis zich tussen 0,25 en 1 mg/dag situeert.
 Zij kan ingesteld worden bij patiënten die niet met corticosteroiden behandeld werden, evenals bij patiënten waarbij de astma goed onder controle is met geïnhaleerde corticosteroiden.
 De dosis wordt ofwel 's morgens ofwel 's avonds toegediend en in geval van verslechtering van de astma zal de dosis over de hele dag verdeeld worden indien nodig.

• **Optreden van het therapeutisch effect**

Er treedt een verbetering op in de astmacontrole binnen de 3 dagen, maar het maximale effect zal pas na 2-4 weken bereikt worden.

De overeenkomst tussen de dosissen en de afleveringsvormen van de suspensie wordt in de volgende tabel gegeven:

Dosis in mg	Overeenkomstig volume van een suspensie van 0,25 mg/ml	Overeenkomstig volume van een suspensie van 0,50 mg/ml
0,25 mg	1 ml	---
0,5 mg	2 ml	1 ml
0,75 mg	3 ml	---
1 mg	---	2 ml
1,5 mg	---	3 ml
2 mg	---	4 ml

• **Vernevelaar**

PULMICORT vernevelsuspensie wordt toegediend met behulp van een vernevelaar. De afgeleverde hoeveelheid is afhankelijk van de aard van het gebruikte apparaat. Deze hoeveelheid is afhankelijk van verschillende factoren waaronder de vernevelingstijd, het vulvolume, de eigenschappen van het apparaat, de verhouding van de inspiratoire en expiratoire debieten van de patiënt, de respiratoire capaciteit en het gebruik van een masker of van een mondstuk.

Opmerking:

- Vernevelaars met ultratonen zijn niet geschikt wegens het geringe debiet.
- De volgende vernevelaars werden in klinische studies gebruikt: Pari Inhalerboy, Aiolos, Easy Air, Spira, Hudson, Ventstream en Sidestream.

In vitro tests hebben variaties van 30-70% voor de nominale dosis aangetoond, afhankelijk van de vernevelaar en de gebruikte compressor. Voor een zelfde apparaat zijn de vernevelingstijd en de hoeveelheid afgeleverde substantie afhankelijk van het debiet en van het vulvolume. Voor PULMICORT suspensie wordt het optimale rendement verkregen met een debiet van 5-8 l/min en een vulvolume van 2-4 ml.

Op basis van in vitro studies wordt de afgeleverde dosis budesonide op 11-22% van de nominale dosis geraamd.

• **Gebruiksaanwijzing van PULMICORT vernevelsuspensie**

- PULMICORT vernevelsuspensie kan gemengd worden met een 0,9%-ige fysiologische oplossing en met oplossingen voor verneveling van terbutaline, salbutamol, fenoterol, acetylcysteïne, natriumcromoglicaat of ipratropium. Het mengsel moet binnen de 30 minuten gebruikt worden.
- De dosissen kunnen verdeeld worden naar gelang de voorgeschreven posologie. Elke dosis vertoont een merklijn die een volume van 1 ml aangeeft wanneer de dosis omgekeerd gehouden wordt.
- Als slechts 1 ml mag gebruikt worden moet de inhoud van de dosis geledigd worden totdat de vloeistof de lijn bereikt. Een geopende dosis moet in de aluminiumfolie omslag bewaard worden en verder gebruikt worden binnen de daaropvolgende 12 uren. Indien slechts 1 ml vernevelsuspensie wordt gebruikt, dient opgemerkt te worden dat het overige volume in de verpakking niet langer steriel is. De nog niet geopende dosissen moeten eveneens in de aluminiumfolie omslag bewaard worden en moeten binnen de 3 maand gebruikt worden.
- Patiënten dienen hun mond na elke inhalatie met water uit te spoelen om het risico op orofaryngeale candida-infectie tot een minimum te beperken. Indien een vernevelaar met faciaal masker werd gebruikt, moet het deel van het aangezicht, dat door dit masker bedekt werd, met water gereinigd worden.

TOEDIENING

1. Patiënten niet met corticosteroiden behandeld (wanneer een behandeling met corticosteroiden aangewezen is)

De toediening van een dosis budesonide veroorzaakt een verbetering van de longfunctie binnen enkele uren. Het volledige therapeutische effect van budesonide via orale inhalatie zal echter slechts bereikt worden na meerdere weken. Sommige patiënten kunnen een excessieve accumulatie van mucus in de bronchiën vertonen, waardoor de actieve substantie wordt verhinderd, in de mucosa door te dringen. In dergelijke gevallen is het aangewezen, een bijkomende orale corticotherapie van korte duur (ongeveer twee weken) toe te dienen, met een geleidelijk afnemende posologie. Nadien zal enkel de normale behandeling met PULMICORT volstaan. Astma-exacerbaties, veroorzaakt door bacteriële infecties, zullen behandeld worden met een aangepaste antibiotherapie en eventueel door de PULMICORT-posologie te verhogen.

2. Patiënten behandeld met corticosteroiden

- Het gebruik van PULMICORT kan orale glucocorticosteroiden vervangen of de dosis ervan significant verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt van orale steroïden op PULMICORT dient de patiënt in een betrekkelijk stabiele fase te verkeren. PULMICORT 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 PULMICORT te vervangen. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

- Tijdens de ontwenning kunnen sommige patiënten aan gewrichts- of spierpijnen lijden of last hebben van vermoeidheid en depressie, ondanks het behoud of zelfs verbeteren van de longfunctie.

De patiënt zal aangemoedigd worden de behandeling met PULMICORT verder te zetten en objectieve tekenen van cortico-suprarenale insufficiëntie zullen opgevolgd worden.

Indien een cortico-suprarenale insufficiëntie wordt vastgesteld, zal de dosis systemische corticoïden tijdelijk verhoogd worden en zal de ontwenning vervolgens vertraagd worden.

Gedurende stresserende periodes of tijdens ernstige astma-aanvallen, zal de overgang naar geïnhaleerde corticosteroiden een bijkomende aanvoer van systemische corticosteroiden vereisen.

2) Pseudokroep

Bij zuigelingen en kinderen 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. PULMICORT in inhalatie is niet geschikt voor de acute behandeling van ernstige aanvallen van astma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- PULMICOT is niet bestemd voor een snelle verlichting van acute astmacrisissen, waarvoor een inhalatie van bronchodilatoren met korte werkingsduur moet gebruikt worden.
- Indien de bronchodilatoren met korte werkingsduur inefficiënt lijken of indien de inhalatiedosissen verhoogd moeten worden, moet de arts geraadpleegd worden die zal overwegen om de anti-inflammatoire behandeling al dan niet te verhogen; bijvoorbeeld: de dosissen geïnhaleerde corticosteroiden verhogen of orale corticosteroiden voorschrijven.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die overschakelen van orale steroïden, omdat deze patiënten gedurende lange tijd het risico kunnen lopen op verminderde werking van de bijnieren. Ook patiënten die in acute gevallen een hoge dosis corticosteroiden of langdurige behandeling met de hoogste aanbevolen dosis geïnhaleerde corticosteroiden nodig hebben, lopen dit risico. Deze patiënten kunnen bij blootstelling aan ernstige stress tekenen en symptomen vertonen van bijnierinsufficiëntie. Gedurende periodes van stress of een eventuele operatie dienen aanvullende systemische corticosteroiden te worden overwogen.
- Met geïnhaleerde corticosteroiden kunnen systemische effecten optreden, voornamelijk bij hoge doses voorgeschreven gedurende lange periodes. De kans dat deze effecten optreden is veel geringer met inhalatiebehandeling dan met orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten kunnen het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom omvatten. Er kunnen allerlei psychologische of gedragseffecten optreden (vooral bij kinderen) zoals rusteloosheid, slaapstoornissen, zenuwachtigheid, depressie en agitatie (zie rubriek 4.8).
- Het is dus belangrijk dat de dosis van geïnhaleerde corticosteroiden getitreerd wordt tot de laagste dosis bij dewelke een doeltreffende controle van de symptomen behouden blijft.

- Tijdens de ontweningsperiode ervaren sommige patiënten atypische malaises zoals spier- en/of gewrichtspijnen. Men zal een tekort aan corticosteroiden vermoeden wanneer symptomen optreden zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braakneigingen: dit komt zelden voor. De dosis orale corticosteroiden kan dan tijdelijk verhoogd worden.
- Het overstappen van een orale corticotherapie op een toediening via inhalatie kan leiden tot het optreden van allergieën zoals rhinitis of eczema – die voordien door de systemische behandeling onder controle waren. De allergieën zullen symptomatisch behandeld worden met antihistaminica en/of topische bereidingen.
- Na iedere toediening van PULMICORT moet de patiënt de mond met water spoelen, om orofaryngeale aften te voorkomen. Ook het aangezicht moet gereinigd worden om bij het gebruik van een faciaal masker irritaties te voorkomen.
- Een leverinsufficiëntie kan de eliminatie van de corticosteroiden beïnvloeden, waardoor de eliminatiesnelheid lager wordt en de systemische blootstelling hoger. Men moet bedacht zijn op mogelijke systemische bijwerkingen.
- Zoals bij iedere corticotherapie zal de arts het therapeutische effect van PULMICORT regelmatig en liefst op een zo objectief mogelijke wijze evalueren, bijvoorbeeld door het onderzoeken van de longfunctie. Deze evaluatie zal hem toelaten te oordelen of de behandeling aan de gebruikte dosis moet verdergezet worden.
- Bij zuigelingen en jonge kinderen die aan episodische crisissen met asymptomatische tijdsintervallen lijden, is de astma moeilijk diagnoseerbaar en zal een behandeling slechts ingesteld worden wanneer dit duidelijk aangewezen is.
- Gelijktijdig gebruik van ketoconazol, HIV-proteaseremmers of andere 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).
- De lokale en systemische gevolgen op de lange termijn van PULMICORT bij mensen zijn niet volledig bekend. De dosis moet worden getitreerd tot de laagste effectieve onderhoudsdosis zodra de astma onder controle is. Artsen dienen goed te letten op de groei van kinderen die corticosteroiden krijgen (op wat voor manier dan ook). Indien de groei vertraagt, dient de therapie opnieuw te worden geëvalueerd met als doel de dosis geïnhaleerde corticosteroiden te verlagen. De voordelen van de corticosteroidbehandeling en de mogelijke risico's op de onderdrukking van de groei, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bovendien moet worden overwogen om de patiënt naar een pediatrische longspecialist door te verwijzen.
- Er moet vooral worden opgelet bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en bij patiënten met schimmel- of virusinfecties in de luchtwegen.
- Orale candidiasis kan optreden tijdens de behandeling met inhalatiecorticosteroiden. Deze infectie kan een behandeling met geschikte antifungale therapie vereisen en bij sommige patiënten kan staken van de behandeling noodzakelijk zijn (zie ook rubriek 4.2).
- Evenals bij andere inhalatietherapieën kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van "piepen" na inhalatie. Als dit gebeurt, dient de behandeling met geïnhaleerd budesonide direct te worden gestaakt, de patiënt te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart.
- Pneumonie bij patiënten met chronische obstructieve longaandoening (COPD)

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

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde 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.

- Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien de 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

PULMICORT vertoont geen wisselwerkingen met andere producten die bij astma gebruikt worden.

Het metabolisme van budesonide wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP3A4. Remmers van dit enzym, bv. ketoconazol en itraconazol, kunnen daarom de systemische blootstelling aan budesonide meerdere malen verhogen (zie rubriek 4.4). Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van een aanbevolen dosering, moet de combinatie van deze middelen worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en er dient ook te worden overwogen om de dosis budesonide te verlagen.

De beperkte gegevens over deze interactie voor een hoge dosis geïnhaleerd budesonide geven aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerd budesonide (een enkele dosis van 1.000 microgram).

Verhoogde plasmaspiegels en een verbeterde werking van corticosteroïden zijn waargenomen bij vrouwen die ook behandeld werden met oestrogenen en contraceptieve steroïden, maar bij gelijktijdig gebruik van budesonide en orale combinatie-anticonceptiemiddelen met een lage dosis werden deze effecten niet waargenomen.

Omdat de bijnierschorsfunctie onderdrukt kan worden, zou een ACTH-stimulatietest voor de diagnostisering van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten kunnen geven (lage waarden).

Aan de aanbevolen dosis is de invloed van cimetidine van geen klinische betekenis.

Omeprazol beïnvloedt de farmacokinetiek van budesonide niet via orale weg.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

De meeste resultaten van prospectieve epidemiologische studies alsook de wereldwijde post-marketing ervaring hebben geen verhoogd risico aangetoond van bijwerkingen voor de foetus / het pasgeboren kind door het gebruik van geïnhaleerde budesonide tijdens de zwangerschap. Het is belangrijk voor zowel de foetus als de moeder om een voldoende astmabehandeling tijdens de zwangerschap te onderhouden. Net als bij andere geneesmiddelen toegediend tijdens de zwangerschap, moet het voordeel van de administratie van budesonide voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus. De laagst mogelijke effectieve dosering van budesonide waarbij de astma onder controle is, moet dan worden gebruikt.

Borstvoeding:

Budesonide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Er worden echter geen effecten verwacht bij de zuigeling bij therapeutische dosissen van PULMICORT. PULMICORT mag tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram 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 voor 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 budesonide doses, wordt blootstelling aan de zuigeling verondersteld laag te zijn.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen in tabel

De klinische proeven, de literatuur en de ervaringen na de commercialisatie melden dat de volgende bijwerkingen kunnen voorkomen. De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candidiasis Pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Directe en uitgestelde hypersensitiviteitsreacties*, inbegrepen: rash, contactdermatitis, urticaria, angioedeem en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Tekenen en symptomen van systemische corticosteroïdeffecten, inbegrepen: bijniersuppressie en groeivertraging**
Oogaandoeningen	Soms	Cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Niet bekend	Glaucoom
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, angst
	Zelden	Rusteloosheid, zenuwachtigheid, agitatie en gedragsstoornissen (vooral bij kinderen)
	Niet bekend	Slaapstoornissen Psychomotore hyperactiviteit Agressie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest Heesheid Irritatie in de keel
	Zelden	Bronchospasmen Dysfonie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierspasmie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor

* 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 hieronder de rubriek 'Pediatrie patiënten'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

In zeldzame gevallen kunnen, door onbekende mechanismen, geneesmiddelen, toegediend via inhalatie, bronchospasmen veroorzaken.

Tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïdeffecten, inclusief hypofunctie van de bijniere, kunnen zich occasioneel voordoen bij geïnhaleerde glucocorticosteroïden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, blootstellingstijd, gelijktijdige en vroegere blootstelling aan glucocorticosteroïden en individuele gevoeligheid.

Klinische studies met 13.119 patiënten die geïnhaleerde budesonide kregen en 7278 patiënten die placebo kregen werden samengevoegd. De frequentie van angst was 0,52% voor geïnhaleerde budesonide en 0,63% voor placebo, de frequentie van depressie was 0,67% voor geïnhaleerde budesonide en 1,15% voor placebo.

Pediatrische patiënten

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

Effect op het groeiproces

Zowel astma als geïnhaleerde corticosteroïden kunnen het groeiproces beïnvloeden. Het effect van PULMICORT vernevelsuspensie op het groeiproces werd bij 519 kinderen bestudeerd (van 8 maand tot 9 jaar) in 3 open prospectieve en gerandomiseerde studies. Er werd geen enkel verschil vastgesteld in het groeiproces van de kinderen met PULMICORT vernevelsuspensie behandeld en van deze die een conventionele therapie volgden; 2 studies (n= respectievelijk 239 en 72) toonden een groei die 7 en 8 mm hoger lag na een jaar behandeling met PULMICORT vernevelsuspensie, in vergelijking met een conventionele behandeling met inbegrip van geïnhaleerde glucocorticosteroïden (geen statistisch significant verschil).

In een andere studie (n = 208) lag de groei over één jaar 8 mm lager bij de "PULMICORT vernevelsuspensie"-groep dan deze bij de groep met een "conventionele therapie" zonder geïnhaleerde glucocorticosteroïden (statistisch significant).

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Acute overdosering: Budesonide heeft een geringe toxiciteit en het gebruik van overmatige dosissen PULMICORT gedurende een korte tijd leidt doorgaans niet tot klinische problemen. Geen enkele speciale maatregel moet urgent worden genomen. De behandeling moet met de normale dosis worden verdergezet.

Chronische overdosering: Bij de aanbevolen dosissen werd geen chronische toxiciteit als gevolg van de inhalatie van hoge dosissen gedurende lange periodes beschreven. In het weinig waarschijnlijke geval van een toediening van massale dosissen gedurende verschillende weken kunnen stoornissen van de hypofyso-hypothalamo-corticosurrenale as en tekens van hypercorticisme (gewichtstoename, hypertensie, hyperglykemie, syndroom van Cushing) optreden. De stopzetting moet progressief gebeuren tot het herstel van een normale activiteit van de bijnieren. Als de dervingssymptomen (vermoeidheid, hoofdpijn, spier- of gewrichtspijn, nausea, braken) te uitgesproken zijn, kan het soms noodzakelijk zijn de derving stop te zetten en tijdelijke terugkeer naar een hogere dosis te overwegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen tegen benauwdheidsklachten, te inhaleren geneesmiddelen, glucocorticosteroïden; ATC-code: R03BA02

Budesonide is een corticosteroïd met krachtige lokale anti-inflammatoire werking.

- Topisch anti-inflammatoir effect

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroïden tijdens de behandeling van astma is niet volledig duidelijk. De anti-inflammatoire activiteiten van de T-cellen, de eosinofielen en de mastocyten, zoals de inhibitie van het vrijkomen van de inflammatoire mediator en de inhibitie van de immuun-respons veroorzaakt door cytokine, spelen waarschijnlijk een belangrijke rol. De intrinsieke kracht van budesonide, gemeten als affiniteit voor de glucocorticoïde-receptor, ligt 15 maal hoger dan deze van prednisolone.

Klinische studies bij astmapatiënten, waarin geïnhaleerd budesonide vergeleken werd met budesonide per os aan gelijkaardige plasmaconcentraties, tonen aan dat in vergelijking met placebo geïnhaleerd budesonide beduidend efficiënter is, in tegenstelling tot oraal budesonide en placebo. Het therapeutische effect van conventionele dosissen geïnhaleerde budesonide kan perfect verklaard worden door de rechtstreekse werking op de luchtwegen.

Tijdens provocatiestudies bij dieren en patiënten kwamen de anti-anafylactische en anti-inflammatoire effecten van budesonide tot uiting als een vermindering van de bronchiënobstructie, zowel bij de onmiddellijke allergische reacties als bij reacties van vertraagde aard.

Bij allergisch astma oefenen de corticosteroïden een vroege blokkering uit van de opeenvolging van reacties die voortvloeien uit de fixatie van het IgE-allergeen complex op de receptoren van de mastocyten, de basofielcellen en de long-macrofagen. Deze blokkering veroorzaakt een inhibitie van de cellulaire degranulatie en een vrijmaking van de allergie-mediators (histamine, serotonine, leukotriënen, PAF-acether). Budesonide voorkomt de allergische inductie in aanwezigheid van een allergeen en van specifieke IgE. Het vermindert de aspecifieke hyperreactiviteit, evenals de maximale bronchoconstrictie van de astmapatiënt.

PULMICORT is geen crisisbehandeling. Er zijn 7 à 10 dagen nodig vooraleer men de effecten ervan kan beoordelen.

- Astma-exacerbatie

Een dagelijkse budesonide inhalatie of inhalaties tweemaal daags bleken nodig te zijn om astma-exacerbaties bij volwassenen en bij kinderen te voorkomen.

- Inspanningsastma, reactiviteit van de luchtwegen

Budesonide bleek efficiënt te zijn voor het voorkomen van inspanningsgebonden astma, in het kader van een chronische behandeling. Budesonide vermindert de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en metacholine bij hyperreactieve patiënten.

- Groei

Langetermijnstudies tonen aan dat kinderen en adolescenten die behandeld worden met geïnhaleerde budesonide uiteindelijk hun voorziene volwassen grootte bereiken. Er werd echter een initiële, kleine groeireductie (ongeveer 1 cm) gezien maar die is van voorbijgaande aard. Dit gebeurt gewoonlijk tijdens het eerste jaar van de behandeling.

- Invloed op de plasmacortisolspiegel

In onderzoek met gezonde vrijwilligers is aangetoond dat PULMICORT inhalatiepoeder een dosis gerelateerd effect heeft op de plasmacortisolspiegel en de concentratie cortisol in de urine. In de aanbevolen dosering veroorzaakt PULMICORT inhalatiepoeder significant minder effect op de bijnierschorshormoonfunctie dan prednison 10 mg, zoals aangetoond in ACTH-testen.

- Pediatrie patiënten

Klinische - astma

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

Klinische - kroep

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

Werkzaamheid bij kinderen met lichte tot matige kroep

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 kroep, werd uitgevoerd om te bepalen of PULMICORT vernevelsuspensie de kroepsymptoomscores verbeterde of de duur van de ziekenhuisopname verkortte. Een initiële dosis van PULMICORT vernevelsuspensie (2 mg) of placebo werd toegediend, gevolgd door ofwel PULMICORT vernevelsuspensie 1 mg of placebo elke 12 uur. PULMICORT 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%.

Werkzaamheid bij kinderen met matige tot ernstige kroep

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, 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 kroep heeft de werkzaamheid van PULMICORT vernevelsuspensie en placebo vergeleken. Patiënten kregen elke 12 uur met een maximum van 36 uur of tot ontslag uit het ziekenhuis, ofwel PULMICORT vernevelsuspensie 2 mg ofwel 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 PULMICORT vernevelsuspensie -groep als de placebogroep een vergelijkbare verbetering van de kroepsymptoomscores, zonder statistisch significant verschil tussen de groepen. Na 6 uur verbeterde de kroepsymptoomscores in de PULMICORT 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

- **Bij volwassenen**

- **Absorptie**

Bij volwassenen is de biologische beschikbaarheid van budesonide na toediening van PULMICORT vernevelsuspensie via een jet-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 bij de eerste passage door de lever in hoge mate gebiotransformeerd (~90 %) tot metabolieten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metabolieten, het 6 β -hydroxybudesonide en het 16 α -hydroxyprednisolon, is minder dan 1% van de activiteit van budesonide. Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450.

- **Eliminatie**

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

- **Lineariteit**

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

- **Bij 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 eliminatiewaarde tijd 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 PULMICORT vernevelsuspensie via een jet-vernevelaar (Pari LC Jet Plus® met Pari Master® compressor) ongeveer 6% van de nominale dosis en 26% van de dosis die aan de patiënt wordt afgegeven. De systemische beschikbaarheid bij kinderen is ongeveer de helft van die bij gezonde volwassenen.

De maximale plasmaconcentratie die optreedt na ongeveer 20 minuten na de start van de verneveling is ongeveer 2,4 nmol/l bij 4-6 jarige kinderen met astma na een dosis van 1 mg. De blootstelling (C_{max} en AUC) van budesonide na toediening van een enkele dosis van 1 mg via verneveling aan kinderen van 4-6 jaar is vergelijkbaar met die van gezonde volwassenen die dezelfde afgegeven dosis met hetzelfde vernevelingssysteem hadden toegediend gekregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van acute, sub-acute en chronische toxiciteitsstudies tonen aan dat de systemische effecten van budesonide (vermindering van de gewichtstoename, atrofie van de lymfweefsels en van de bijnier cortex) minder ernstig zijn dan of vergelijkbaar zijn met deze die bij de andere glucocorticosteroiden werden vastgesteld.

Budesonide is niet mutageen en niet clastogeen in conventionele *in vitro* en *in vivo* testen. De toename van de frequentie van cerebrale gliomen, die werd vastgesteld in een carcinogeniciteitsstudie bij mannetjesratten, kon niet worden bevestigd in twee opeenvolgende studies waarbij de frequentie van gliomen gelijkaardig was bij de groepen die actieve substantie toegediend kregen (budesonide, prednisolon, triamcinoloonacetonide) en bij de controlegroep.

De veranderingen die bij mannetjesratten in de lever werden vastgesteld (primaire hepatocellulaire neoplasmen) tijdens de originele carcinogeniciteitsstudie hebben zich herhaald tijdens twee studies met budesonide en referentie-glucocorticosteroiden. Deze effecten zijn waarschijnlijk verbonden aan een effect op de receptor en vormen bijgevolg een klasse-effect.

De beschikbare klinische ervaring bij de mens wijst op geen enkele inductie van cerebrale gliomen of primaire hepatocellulaire neoplasmen, noch door budesonide, noch door andere glucocorticosteroiden.

Glucocorticoiden, waaronder budesonide, vertonen teratogene effecten bij dieren, zoals gespleten lip en skeletale abnormaliteiten. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat gelijkaardige effecten voorkomen bij de mens bij therapeutische dosis.

Dierproeven hebben ook aangetoond dat prenatale blootstelling aan glucocorticosteroiden geassocieerd is met een verhoogd risico voor intra-uteriene groeivertraging, atrofie van de bijnierschors en cardiovasculaire ziekten op volwassen leeftijd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PULMICORT 0,25 mg/ml (500 µg/dosis), vernevelsuspensie

Dinatriumedetaat, natriumchloride, polysorbaat 80, citroenzuur, natriumcitraat en water voor injectie

PULMICORT 0,5 mg/ml (1000 µg/dosis), vernevelsuspensie

Dinatriumedetaat, natriumchloride, polysorbaat 80, citroenzuur, natriumcitraat en water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Rechtop bewaren, beschermd tegen licht. Ongeopende dosissen moeten in de aluminiumfolie omslag bewaard worden. De inhoud van een geopende dosis moet binnen de 12 uur na de opening worden gebruikt. Indien slechts 1 ml vernevelsuspensie wordt gebruikt, dient opgemerkt te worden dat het overige volume in de verpakking niet langer steriel is. De ongeopende dosissen in de aluminiumfolie omslag moeten binnen de 3 maanden na de opening van de omslag worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen voor eenmalig gebruik (dosissen) uit polyethyleen. Elke dosis bevat 2 ml vernevelsuspensie en vertoont een merklijn die een volume van 1 ml aangeeft wanneer de dosis omgekeerd gehouden wordt. Verpakking met 20 dosissen (4 aluminiumfolie omslagen met telkens 5 dosissen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie rubriek 6.4.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 bus 201
1702 Groot-Bijgaarden
België
Tel. +32 (0)2/370 48 11

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

PULMICORT 0,25 mg/ml, vernevelsuspensie: BE 156046
PULMICORT 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie: BE 156037

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
PULMICORT 0,25 mg/ml, vernevelsuspensie: 19/11/1991
PULMICORT 0,5 mg/ml, vernevelsuspensie: 19/11/1991

Datum van laatste hernieuwing: 03/11/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03-2026