

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pulmicort 250 Respules, vernevelsuspensie 250 microgram /2 ml
Pulmicort 500 Respules, vernevelsuspensie 500 microgram /2 ml
Pulmicort 1000 Respules, vernevelsuspensie 1000 microgram /2 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pulmicort 250 Respules bevat 125 microgram budesonide per ml (250 microgram/2 ml).
Pulmicort 500 Respules bevat 250 microgram budesonide per ml (500 microgram/2 ml).
Pulmicort 1000 Respules bevat 500 microgram budesonide per ml (1000 microgram/2 ml).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vernevelsuspensie.

Witte tot gebroken witte, steriele suspensie, verpakt in 6-hoekige kunststof patroon met rechthoekige 'dop', voor éénmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Patiënten, in het bijzonder kinderen vanaf 4 jaar, met astma bronchiale, die met corticosteroïden behandeld moeten worden en bij wie andere lokale toedieningsvormen niet bruikbaar zijn.
- Kinderen van 6 maanden tot 4 jaar met recidiverende of persisterende klachten van hoesten en/of piepen.
- Behandeling van zeer ernstige pseudokroep, waarbij een ziekenhuisopname geïndiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

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

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

N.B.: Ultrasonie vernevelaars zijn niet geschikt voor de verneveling van Pulmicort Respules. De output van budesonide is bij dit type vernevelaars te laag.

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

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

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

Dosering bij astma bronchiale

Volwassenen

De aanvangs- en onderhoudsdosering is veelal 500-1000 µg per dag, verdeeld over twee giften. De maximale dosering bedraagt 1500-2000 µg per dag.

Dosering bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar:

De dosering is 250-500 µg per dag. Aanbevolen wordt om een proefbehandeling van 6 tot 12 weken te geven die bij goed resultaat voortgezet kan worden. Bij goed resultaat kan de onderhoudsdosering in stappen van 2 tot 4 weken worden aangepast op geleide van het klinische beeld.

Dosering bij kinderen vanaf 4 jaar

De aanvangs- en onderhoudsdosering is veelal 250-500 µg.

Eénmaal daagse dosering

Bij volwassenen met mild astma die 250-500 µg per dag nodig hebben kan éénmaal daags worden gedoseerd. Deze dosering kan zowel 's ochtends als 's avonds worden gegeven.

Bij een eventuele ernstige exacerbatie kan zonodig de dosering van Pulmicort verhoogd worden of een kortdurende behandeling met orale corticosteroiden worden gegeven. Een luchtweginfectie dient zo nodig met een antibioticum behandeld te worden.

Patiënten die corticosteroiden gebruiken

Overschakeling van patiënten die orale corticosteroiden gebruiken op Pulmicort vereist speciale zorg, hoofdzakelijk veroorzaakt door het langzame herstel van de verstoorde hypothalamus-hypofyse functies door langdurige behandeling met orale corticosteroiden.

Astma

Het gebruik van Pulmicort kan orale glucocorticosteroiden vervangen of de dosis ervan significant verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt 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).

In andere gevallen zal een lage dosis oraal corticosteroid gehandhaafd moeten worden. Bij een aantal patiënten kunnen tijdens de overschakeling van orale corticosteroid therapie op Pulmicort vroegere symptomen, zoals rhinitis en eczeem, terugkeren en ook kunnen patiënten last hebben van pijn in de spieren en gewrichten. In deze gevallen kan het noodzakelijk zijn tijdelijk de dosis van het orale corticosteroid te verhogen. In enkele gevallen moet een algeheel verminderd steroïd effect worden vermoed als er symptomen optreden zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken. De tijdsduur die het lichaam nodig heeft om weer voldoende natuurlijke corticosteroiden te produceren kan lang zijn. Tijdens fysiek belastende situaties zoals ernstige infecties, traumata en chirurgische ingrepen is het noodzakelijk de patiënt een extra dosis orale corticosteroiden te geven. Bij acute exacerbaties, vooral wanneer deze samengaan met verhoogde viscositeit en ophoping van het slijm, kan een aanvullende korte behandeling met een oraal corticosteroid vereist zijn.

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.

Wijze van toediening

Zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor budesonide of voor één van de hulpstoffen van Pulmicort Respules.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pulmicort Respules is niet geschikt voor snelle verlichting van acute astma-aanvallen, in deze gevallen is een kortwerkende bronchusverwijder aangewezen.

Zoals met andere inhalatietherapie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met onmiddellijke toename van piepende ademhaling na het doseren. Indien dit optreedt, dient de behandeling met inhalatie budesonide onmiddellijk gestaakt te worden. De patiënt moet beoordeeld worden en een alternatieve behandeling ingesteld indien nodig.

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

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

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

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

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

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

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

beschikbaarheid nam toe. Dit kan klinisch relevant zijn bij patiënten met een zeer ernstige leverfunctiestoornis.

Gelijktijdig gebruik van 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 klinische relevantie hiervan is beperkt bij ketoconazol behandeling van korte duur (1-2 weken), maar moet in overweging worden genomen tijdens behandelingen van langere duur.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met actieve of rustige longtuberculose en bij patiënten met schimmel- of virale infecties in de luchtwegen. Behandeling met corticosteroiden kan sommige symptomen van longtuberculose en andere bacteriële luchtwegaandoeningen, alsmede door schimmels en virussen teweeggebrachte luchtweginfecties maskeren. Ook kan longtuberculose weer actief worden bij (her)introdactie van inhalatiecorticosteroiden.

Bij behandeling van astmapatiënten met luchtweginfecties dient hiermee rekening te worden gehouden, maar zowel de astma als de luchtweginfectie dient adequaat behandeld te worden.

Bij een eventuele exacerbatie kan zonodig de dosering van Pulmicort verhoogd worden of een kortdurende aanvullende behandeling gegeven worden.

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

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

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

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

Indien chronisch excessieve doseringen worden gebruikt kunnen systemische glucocorticosteroid-effecten optreden, zoals hypercorticisme en bijniersuppressie.

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

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

Invloed op de groei

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

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden

overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Beperkte gegevens over deze interactie van hoog gedoseerde budesonide per inhalatie duiden er op dat een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels (gemiddeld 4-voudig) kunnen optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met budesonide per inhalatie (enkele dosis van 1000 µg)

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

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

Bij gebruik van de aanbevolen doseringen budesonide heeft cimetidine een gering, maar klinisch niet relevant effect op de farmacokinetiek van oraal toegediend budesonide.

Mogelijke invloed van Pulmicort op andere geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten uit prospectieve, epidemiologische studies en uit wereldwijde post-marketing ervaring hebben geen verhoogd risico op bijwerkingen aangetoond bij de foetus en de pasgeborene na gebruik van budesonide per inhalatie tijdens de zwangerschap. Het voortzetten van een adequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap is zowel voor de foetus als voor de moeder van belang.

Zoals met andere geneesmiddelen dienen de voordelen voor de moeder te worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus bij het toedienen van budesonide tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (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 op beide dosisniveaus, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij zuigelingen werd geschat 1/600-ste te zijn van de concentraties in het plasma bij de moeder. Hierbij werd een volledige orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling verondersteld. Budesonideconcentraties in plasmamonsters van zuigelingen waren allemaal beneden de detectiegrens.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die worden geassocieerd met budesonide worden hieronder weergegeven: De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: Zeer vaak ($\geq 1/10$), 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
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor
Infecties en infestaties	Vaak	Orale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Directe en vertraagde overgevoelighedsreacties, inclusief rash, contact dermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Tekenen en symptomen van systemische corticosteroïdeffecten, inclusief bijnierschorssuppressie en groeivertraging*
Oogaandoeningen	Niet bekend	Glaucoom
	Soms	Cataract Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	Zelden	Rusteloosheid Nervositeit Gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)
	Soms	Depressie Slaapstoornissen Angst Psychomotore hyperactiviteit Agressie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest Heesheid Irritatie in de keel
	Zelden	Bronchospasmen Dysfonie Heesheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spijkrampen

* zie de subrubriek 'Kinderen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties

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

Systemische bijwerkingen

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

Cataract

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

Psychische stoornissen

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

Kinderen

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

4.9 Overdosering

Acute overdosering door inhalatie van Pulmicort Respules, zelfs bij excessieve doses, is in de regel geen ernstig klinisch probleem.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticosteroïden, ATC-code R03B A02.

Pulmicort Respules bevat het halogeenvrije corticosteroïd budesonide.

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

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

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

Invloed op de plasmacortisolspiegel

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

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

Kinderen

Klinische astma

De klinische effectiviteit van Pulmicort Respules is in een groot aantal studies geëvalueerd en het is aangetoond dat Pulmicort Respules 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 Pulmicort Respules vergeleken met placebo. Voorbeelden van representatieve studies die het gebruik van Pulmicort Respules voor de behandeling van kinderen met kroep evalueren, worden hieronder weergegeven.

Effectiviteit van Pulmicort Respules 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 Pulmicort Respules de kroepsymptoomscores verbeterden of de duur van de ziekenhuisopname verkortte. Een initiële dosis van Pulmicort Respules (2 mg) of placebo werd toegediend, gevolgd door ofwel Pulmicort Respules 1 mg of placebo elke 12 uur. Pulmicort Respules verbeterde statistisch significant de kroepscore na 12 en 24 uur en na 2 uur bij patiënten met een initiële kroepsymptoomscore van meer dan 3. Er was eveneens een verlaging van het aantal opnamedagen met 33%.

Effectiviteit van Pulmicort Respules 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. Patiënten kregen elke 12 uur met een maximum van 36 uur of tot ontslag uit het ziekenhuis, ofwel Pulmicort Respules 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 Pulmicort Respules-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 Respules-groep statistisch significant ten opzichte van de placebogroep. Deze verbetering was vergelijkbaar duidelijk ten opzichte van placebo na 12 en 24 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij volwassenen is de biologische beschikbaarheid van budesonide na toediening van Pulmicort Respules via een vernevelaar ongeveer 15% van de nominale dosis en 40% tot 70% van de toegediende dosis. Slechts een kleine hoeveelheid van het systemisch beschikbaar geneesmiddel is afkomstig van ingeslikt geneesmiddel. De maximale plasmaconcentratie die optreedt na 10 tot 30 minuten na het starten van de verneveling, bedraagt ongeveer 4 nmol/l van een enkele dosis van 2 mg.

Distributie

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

Metabolisme

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

Van de ingeslikte fractie wordt ca. 90% geïnactiveerd bij de eerste passage door de lever.

Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450.

Eliminatie

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

Lineariteit

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

Kinderen

Budesonide heeft een systemische klaring van ongeveer 0,5 l/min bij astmatische kinderen van 4-6 jaar. Per kg lichaamsgewicht hebben kinderen een klaring die ongeveer 50% hoger is dan bij volwassenen. Bij astmatische kinderen bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na inhalatie ongeveer 2,3 uur. Dit is ongeveer hetzelfde als bij gezonde volwassenen. Bij 4-6 jarige kinderen met astma is de systemische beschikbaarheid van budesonide na toediening van Pulmicort Respules via een vernevelaar (Pari LC Jet Plus® met Pari Master® compressor) ongeveer 6% van de nominale dosis en 26% van de dosis die aan de patiënt wordt afgegeven. De systemische beschikbaarheid bij kinderen is ongeveer de helft van die bij gezonde volwassenen.

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

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pulmicort Respules mogen niet worden gemengd met andere dan de in de rubriek 6.6 genoemde oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Pulmicort Respules *recht*op bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Na openen van de envelop de overblijvende Respules *recht*op bewaren in de envelop en de doos; deze Respules zijn dan nog 3 maanden houdbaar.

Eenmaal geopend moeten Respules binnen 12 uur worden gebruikt. Wanneer slechts één milliliter wordt gebruikt, dan is de resterende oplossing in de geopende respule niet meer steriel.

De uiterste gebruiksdatum staat op de verpakkingen vermeld.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Respules is een samendrukbare verpakking van polyethyleen, bestemd voor éénmalig gebruik. De verpakking van elke sterkte bestaat uit een doos met 4 enveloppen (aluminiumfolie) à 5 Pulmicort Respules (à 2 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er zijn geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

Pulmicort Respules is speciaal ontwikkeld om Pulmicort op hygiënische wijze en altijd in de correcte hoeveelheid in de vernevelaar te druppelen.

Na elke inhalatie moet de vernevelkamer van de vernevelaar, masker en/of mondstuk worden schoongemaakt in een heet (afwas-)sopje. Na het schoonmaken goed afspoelen met water en daarna goed drogen (bijv. door de vernevelkamer weer op de (werkende) compressor aan te sluiten).



figuur 1



figuur 2



figuur 3

1. Open de speciale envelop en neem de strip eruit. Een strip bestaat uit 5 patronen. Scheur vervolgens één van de patronen van die strip af (figuur 1).

2. De patroon dient voor gebruik geschud te worden.

3. De patroon dient rechtop gehouden te worden. Draai vervolgens de rechthoekige top een slag, waardoor het topje van de patroon wordt afgebroken en deze gereed is voor gebruik (figuur 2).

4. Keer de patroon om boven het reservoir (ook wel vernevelkamer) van uw vernevelaar. Druk de vloeistof eruit (figuur 3). Pulmicort 250/500/1000 Respules bevatten alles wat nodig is voor de verneveling. U hoeft niets extra's meer toe te voegen.

5. Een geopende Respule mag 12 uur buiten invloed van licht bewaard worden, de resterende oplossing in de geopende Respule is dan niet meer steriel. Bij hergebruik van de oplossing, binnen 12 uur na openen, dient de inhoud van de Respule door omzwenken geresuspendeerd te worden.

Pulmicort Respules kan worden gemengd met:

- fysiologisch zout
- terbutalineoplossing
- salbutamoloplossing
- oplossingen van natriumcromoglycaat
- oplossingen van ipratropiumbromide

Deze bereide oplossingen dienen onmiddellijk na het mengen te worden verneveld.

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

AstraZeneca BV
Prinses Beatrixlaan 582
2595 BM Den Haag

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

Pulmicort Respules zijn in het register ingeschreven onder

RVG 15730 (Pulmicort 250 Respules),
RVG 14196 (Pulmicort 500 Respules) en
RVG 14197 (Pulmicort 1000 Respules).

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

10 maart 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: november 2017.