****

19. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Budenova, inhalationsvæske til nebulisator, suspension (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

 28526

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Budenova

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 0,5 mg/ml

 1 ampul med 2 ml suspension indeholder 1 mg budesonid.

 Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, suspension. (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Budenova er indiceret til voksne, unge, børn og spædbørn over 6 måneder.

*Astma*

Budenova er indiceret til behandling af kronisk bronkial astma hos patienter, hvor anvendelse af en inhalationsspray eller pulver til inhalation er utilfredsstillende eller uhensigtsmæssig.

*Falsk strubehoste*

Meget alvorlig falsk strubehoste (laryngitis subglottica), hvor hospitalsindlæggelse er indiceret.

*Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*

Eksacerbationer i kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) som et alternativ til systemiske kortikosteroider.

**4.2 Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering

 *Generelt*

 Budenova nebuliseres ved brug af en passende nebulisator (jet-nebulisator med mundstykke og maske). Mængden af budesonid, som når patienten ved brug af en nebulisator, varierer afhængigt af blandt andet følgende faktorer:

* nebuliseringstid
* den anvendte mængde
* nebulisatorens egenskaber
* forholdet mellem patientens inspiratoriske- og ekspiratoriske volumen og dødrum
* brug af maske eller mundstykke.

 *Astma*

 Dosis bør gives 2 gange daglig. I tilfælde af let til moderat astma, kan 1 daglig administration overvejes.

Initial dosis

Initialdosis bør tilpasses sygdommens sværhedsgrad og derefter justeres individuelt. De følgende doser er de anbefalede, men den mindste effektive dosis bør altid tilstræbes.

*Børn i alderen 6 måneder og derover*

0,25-1,0 mg daglig. For patienter i vedligeholdelsesbehandling med orale steroider bør en højere initialdosis på op til 2,0 mg daglig overvejes.

*Voksne (herunder ældre) og børn/unge over 12 år*

0,5-2 mg daglig. I meget alvorlige tilfælde kan dosis øges yderligere.

Vedligeholdelsesdosis

Vedligeholdelsesdosis bør justeres med henblik på den individuelle patients behov, idet der tages højde for sygdommens sværhedsgrad og patientens kliniske respons. Efter at den ønskede kliniske effekt er opnået, bør vedligeholdelsesdosis reduceres til den laveste dosis, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne.

*Børn i alderen 6 måneder og derover*

0,25-1,0 mg daglig.

*Voksne (herunder ældre) og børn/unge over 12 år*

0,5-2,0 mg daglig. I meget alvorlige tilfælde kan dosis øges yderligere.

Falsk strubehoste

Hos spædbørn og børn med falsk strubehoste er den sædvanlige dosis 2 mg nebuliseret budesonid. Dette gives som en enkelt administration, eller som 1 mg x 2 med 30 minutters mellemrum. Dosis kan gentages hver 12. time i maksimalt 36 timer eller indtil klinisk forbedring.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension hos spædbørn under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

KOL-eksacerbationer

Patienter bør behandles med en daglig dosis på 4 til 8 mg budesonid inhalationsvæske til nebulisator fordelt på 2 til 4 doser, indtil der observeres en klinisk forbedring, dog ikke længere end 10 på hinanden følgende dage.

Der skal gives en passende træning i brug af nebulisator for at anvende denne i hjemmet.

Brugen af budesonid inhalationsvæske til nebulisator hos KOL-patienter med lungebetændelse, eller hvor der kræves invasiv mekanisk ventilation, er ikke blevet undersøgt.

**Administration**

Til inhalation.

*Astma*

Administration en gang daglig

Administration en gang daglig bør overvejes til børn og voksne med mild til moderat stabil astma, i tilfælde hvor vedligeholdelsesdosis ligger mellem 0,25 mg-1 mg budesonid daglig. Engangsdosering kan påbegyndes hos patienter, som ikke er i behandling med kortikosteroider, og hos velkontrollerede patienter, der allerede anvender inhalations­steroider. Dosis kan gives morgen eller aften. Hvis der indtræder en forværring af astmasymptomerne, bør den daglige dosis øges ved at administrere dosis to gange daglig.

Indsætning af virkning

Bedring af astma kan forekomme inden for 3 dage efter påbegyndt behandling med budesonid. Maksimumeffekt vil først opnås efter 2-4 ugers behandling.

Patienter i vedligeholdelsesbehandling med orale glukokortikosteroider

Med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension er det muligt at erstatte eller reducere dosis af orale glukokortikosteroider væsentligt og fortsat opretholde eller forbedre kontrollen af astmaen. Når patienten overføres fra orale steroider til inhaleret budesonid, skal patienterne være i en relativt stabil fase.

Initialt bør der administreres en høj inhaleret budesoniddosis. Den kan gives i kombination med det hidtil anvendte orale glukokortikosteroid i ca. 10 dage. Herefter reduceres den orale dosis (med for eksempel 2,5 mg prednisolon eller ækvivalent dosis pr. måned) til det lavest mulige niveau. I mange tilfælde er det muligt fuldstændigt at erstatte orale glukokortikosteroider med inhaleret budesonid.

Under nedtrapning af systemiske kortikosteroider vil nogle patienter opleve steroidabstinens-symptomer, som f.eks. led- og/eller muskelsmerter, mangel på energi og depression eller endda nedsat lungefunktion. Sådanne patienter skal opfordres til at fortsætte inhalationsbehandlingen med budesonid, men bør også undersøges for objektive tegn på binyrebarkinsufficiens. Hvis der er tegn på dette, bør dosis af systemiske kortikosteroider øges midlertidigt og derefter nedtrappes endnu langsommere. I perioder med stress eller ved alvorlige astmaanfald, kan patienter i overgangsfasen have behov for behandling med systemiske kortikosteroider. For yderligere information om nedtrapning af kortikosteroider se pkt. 4.4.

Doseringsskema:

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosis (mg)** | **Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension** |
|  | **0,25 mg/2 ml** |  | **0,5 mg/2 ml** |  | **1 mg/2 ml** |
| 0,25 | 2 ml |  |  |  |  |
| 0,5 | 4 ml | eller | 2 ml |  |  |
| 0,75\*\*\* | 2 ml | og | 2 ml |  |  |
| 1\* |  |  | 4 ml | eller | 2 ml |
| 1,5\*\* |  |  | 2 ml | og | 2 ml |
| 2 |  |  |  |  | 4 ml |

* \***enten** 2 ampuller med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 0,5 mg/2 ml **eller** 1 ampul med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 1 mg/2 ml.
* \*\*1 ampul med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 0,5 mg/2 ml **og** 1 ampul med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 1 mg/2 ml.
* \*\*\* 1 ampul med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 0,25 mg/2 ml **og** en ampul med Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension 0,5 mg/2 ml.

#### Deling af dosis og blandbarhed

Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension kan blandes med 0,9 % natriumchloridopløsning og med opløsninger til inhalation, som indeholder terbutalin, salbutamol, natriumcromoglucat eller ipratropiumbromid

*Nebulisator*

Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension skal administreres med jet-nebulisator forsynet med mundstykke eller maske. Nebulisatoren bør være forbundet til en luftkompressor med tilstrækkelig luftgennemstrømning (6-8 l/min), og fyldevolumenet bør være 2-4 ml.

Der kan være forskel i doseringsegenskaber blandt nebulisatorer, endda inden for samme mærke og model.

Bemærk! Ultralydsnebulisatorer er ikke egnet til forstøvning af Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension og kan derfor ikke anbefales.

*Brugsanvisning*

For at minimere risikoen for en orofaryngeal candidainfektion skal patienten skylle munden med vand efter inhalationen.

* Forbered nebulisatoren til brug i henhold til producentens instruktioner.
* Åbn foliepakningen, og fjern ampullen fra det mærkede strip ved at dreje og hive (Figur 1).



* Ryst ampullen forsigtigt i ca. 10 sekunder indtil der ikke længere ses noget sediment.
* Hold ampullen lodret og drej den øverste flig af (Figur 2).

 

* Vend ampullen på hovedet, og tryk indholdet ned i nebulisatorkammeret (Figur 3).

 

* Ampullen er til engangsbrug. Derfor skal ubrugt lægemiddel kasseres, og nebulisatorkammeret skal vaskes og rengøres efter hver administration. Vask kammeret og mundstykket eller masken i varmt vand eller mildt rengøringsmiddel. Skyl grundigt to tør det ved at forbinde bægret med luftindtaget i kompressoren.
* Patienterne bør instrueres i at skylle deres mund med vand efter inhalation af den ordinerede dosis for at minimere risikoen for trøske.
* Patienterne bør også vaske deres ansigtshud med vand efter at have anvendt masken for at forhindre hudirritation.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for budesonid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Budenova er ikke velegnet til behandling af akut dyspnø eller status asthmaticus. Disse tilstande bør behandles med korttidsvirkende beta-adrenoceptoragonister og andre bronkodilatorer.

Særlig forsigtighed er nødvendig hos patienter, der behandles med orale kortikosteroider og som skifter til inhalationssteroider og ved deres efterfølgende behandling. Patienterne bør være i en rimelig stabil tilstand før initiering af høje doser af inhalationssteroider som supplement til deres sædvanlige vedligeholdelsesdosis af systemiske kortikosteroider. Efter ca. 10 dage startes seponering af de systemiske kortikosteroider ved gradvis reduktion af den daglige dosis (med for eksempel 2,5 mg prednisolon eller tilsvarende hver måned) til det lavest mulige niveau. Det kan være muligt at erstatte det orale kortikosteroid helt med inhalationssteroider. Overførte patienter, hvis binyrebarkfunktionen er svækket, kan have behov for supplerende systemiske kortikosteroider i perioder med stress, f. eks. ved operation, infektion eller forværrede astmaanfald.

Patienter, som har fået behandling med høje doser kortikosteroider eller forlænget behandling med de højest anbefalede doser af inhalerbare kortikosteroider, kan også have risiko for svækket binyrebarkfunktion. Disse patienter kan få symptomer på binyrebarkinsufficiens, hvis de udsættes for svær stress. Yderligere systemisk behandling med kortikosteroider bør overvejes i perioder med stress eller ved elektiv kirurgi.

Ved skift fra oral behandling til inhaleret budesonid kan der opstå symptomer, som tidligere har været undertrykt af systemisk behandling med glukokortikoider, f.eks. symptomer som allergisk rhinitis, eksem, muskel- og ledsmerter. Specifik behandling bør administreres sideløbende for at behandle disse tilstande.

Patienter, som tidligere har været afhængige af orale kortikosteroider, kan, som følge af en forlænget systemisk kortikosteroidbehandling, opleve symptomer på en nedsat adrenalfunktion. Det kan tage et væsentligt stykke tid efter seponering af den orale steroidbehandling, før bedring indtræder, og derfor kan patienter, som er afhængige af orale kortikosteroider og som har skiftet til budesonid, bibeholde en risiko for nedsat adrenalfunktion i længere tid. Under disse omstændigheder bør funktionen af hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen kontrolleres jævnligt.

Under seponeringen af systemiske kortikosteroider kan nogle patienter føle sig utilpas på en uspecifik måde på trods af vedligeholdelse eller endda forbedring af respirationsfunktionen. Disse patienter bør opfordres til at fortsætte behandling med inhaleret budesonid og seponering af orale kortikosteroider, medmindre der er kliniske tegn, som indikerer det modsatte, som f.eks. nedsat adrenalfunktion.

I disse tilfælde kan en midlertidig øgning af dosis af den orale glukokortikosteroid undertiden være nødvendig.

Seponeringen af kortikosteroider kan påvirkes af leverfunktionsforstyrrelser. Eliminationshastigheden er reduceret, og den systemiske tilgængelighed er forøget. Mulige bivirkninger må forventes. Dog var farmakokinetikken af budesonid efter intravenøs administration den samme hos patienter med cirrose og hos raske forsøgspersoner. Administration af oral budesonid havde imidlertid en effekt på farmakokinetikken hos patienter med nedsat leverfunktion: den systemiske tilgængelighed steg. Dette kan være klinisk relevant hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Som for andre inhalationsbehandlinger kan der opstå paradoks bronkospasme, som manifesterer sig ved en øjeblikkelig hiven efter vejretog stakåndethed efter dosering. Hvis dette opstår, skal behandlingen med inhaleret budesonid straks seponeres. Patientens behandling skal revurderes, og om nødvendigt skal alternativ behandling initieres.

Hvis der på trods af grundig kontrolleret behandling opstår en akut episode med dyspnø, skal en hurtigvirkende inhalationsbronkodilatator anvendes, og ny medicinsk vurdering bør overvejes. Hvis astmasymptomerne på trods af maksimale doser inhalationssteroider ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, kan patienterne have behov for korttidsbehandling med systemiske kortikosteroider. I sådanne tilfælde er det nødvendigt at bibeholde inhalationsbehandling med steroider samtidig med systemisk behandling.

Systemiske virkninger af inhalationssteroider kan opstå, især ved høje doser, ordineret over længere perioder. Der er langt mindre sandsynlighed for, at disse virkninger opstår med inhalationsbehandling end med orale kortikosteroider. Mulige systemiske virkninger inkluderer Cushings syndrom, Cushingoide symptomer, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt, glaukom og sjældnere, en række psykologiske og adfærdsmæssige påvirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn). Det er derfor vigtigt, at dosis af inhalationskortikosteroider titreres til den laveste dosis, med hvilken en effektiv kontrol af astma kan opretholdes.

Ved brug af systemiske og topikale kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Forværring af de kliniske symptomer på astma kan skyldes bakterielle infektioner i luftvejene, og det kan være nødvendigt med behandling med egnede antibiotika. Sådanne patienter kan have behov for en øget dosis af inhaleret Budenova, og en kort behandlingscyklus med orale kortikosteroider kan være nødvendig. En hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator bør anvendes som ”nødbehandling” for at lindre akutte astmasymptomer.

Særlig forsigtighed er nødvendig hos patienter med aktiv eller passiv pulmonær tuberkulose og hos patienter med fungale eller virale infektioner i luftvejene.

Dette bør tages i betragtning i forbindelse med behandling af astma hos patienter med infektioner i luftvejene; både astmalidelsen og infektionen i luftvejene bør behandles optimalt.

Hos patienter med meget slimsekretion i luftvejene, kan en korttidsbehandling med orale kortikosteroider være nødvendig.

Der kan opstå oral candidiasis under behandlingen med inhalerede kortikosteroider. Denne infektion kan kræve behandling med et passende antimykotisk lægemiddel, og hos nogle patienter kan det være nødvendigt at seponere behandlingen med kortikosteroider (se også pkt. 4.2).

Det anbefales at inhalere de nebuliserede kortikosteroider gennem et mundstykke frem for en maske for at undgå lokal irritation i ansigtshuden. Når der anvendes maske, skal ansigtet vaskes med vand efter inhalering af nebulisatorkoncentrationen.

Nebulisatorkammeret og mundstykket (eller masken) skal rengøres med varmt vand og et mildt rengøringsmiddel efter hver administration. Komponenterne skal derefter skylles grundigt med vand og tørres af ved at tilslutte nebulisatoren til kompressoren.

Samtidig behandling med ketoconazol, hiv-proteasehæmmere eller andre potente CYP3A4 -hæmmere bør undgås. Hvis dette ikke er muligt, bør perioden mellem indtagelse af disse to lægemidler være så lang som muligt (se pkt. 4.5).

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

Pædiatrisk population

Der er utilstrækkelige tilgængelige data om den mulige væksthæmning, der er forbundet med budesonid hos børn i alderen 6 måneder til 4 år.

*Vækstpåvirkning*

Det anbefales at kontrollere højden jævnligt hos børn, som er i langtidsbehandling med inhalationskortikosteroider. Hvis barnets vækst er nedsat, bør behandlingen revurderes med henblik på en dosisreduktion af inhalationskortikosteroiderne. Fordelene ved behandlingen med kortikosteroider bør opvejes grundigt mod de mulige risici forbundet med væksthæmningen. Det kan overvejes at henvise patienten til en pædiatrisk lungespecialist.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metabolismen af budesonid medieres hovedsagelig af CYP3A4. Inhibitorer af dette enzym, f.eks. ketoconazol, itraconazol og hiv proteasehæmmere (ritonavir of saquinavir) kan derfor forøge den systemiske eksponering for budesonid adskillige gange (se pkt. 4.4). Da der ikke foreligger data, som understøtter en dosisanbefaling, bør denne kombination således undgås. Hvis ikke dette er muligt, skal perioden mellem behandlingerne være så lang som muligt, og det kan også overvejes at reducere dosis af budesonid.

Det forventes at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Da binyrefunktionen kan være hæmmet, kan en ACTH-stimulerende test til diagnosticering af hypofyse-insufficiens muligvis vise falske resultater (lave værdier).

En begrænset mængde data om denne interaktion for højdosis inhaleret budesonid indikerer, at en markant stigning i plasmakoncentrationerne (i gennemsnit fire gange) kan forekomme, hvis itraconazol, 200 mg en gang daglig, administreres samtidig med inhaleret budesonid (enkelt dosis på 1000 µg).

Andre potente CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin og clarithromycin vil sandsynligvis også markant forøge plasmakoncentrationen af budesonid.

Forhøjede plasmakoncentrationer af og en øget virkning af kortikosteroider er blevet observeret hos kvinder, som samtidig er i behandling med østrogener og kontraceptive steroider, men denne effekt er ikke blevet observeret sammen med budesonid og samtidig indtagelse af lavdosis kombinationskontraceptiva.

Samtidig administration med Cimetidin kan forårsage en svag stigning i koncentrationen af budesonid, som generelt er uden klinisk betydning.

Den suppressive effekt på adrenalfunktionen er additiv, hvis anvendelse sker samtidig med anvendelse af systemiske eller intranasale steroider.

Der er ikke observeret interaktioner mellem budesonid og andre lægemidler anvendt til behandling af astma.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

De fleste resultater fra prospektive epidemiologiske studier og verdensomspændende post-marketing data har ikke været i stand til at detektere en øget risiko for bivirkninger for fostret og nyfødte grundet brugen af inhaleret budesonid under graviditet. Det er vigtigt for både foster og moder at opretholde en passende astmabehandling under graviditet. Som med andre lægemidler der administreres under graviditet, skal fordelen for moderen ved administration af budesonid opvejes mod risici for forstret.

Amning
Budesonid udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af budesonid inhalationsvæske til nebulisator, suspension forventes der dog ingen effekt på børn, der ammes. Budesonid kan anvendes under amning.

Vedligeholdelsesbehandling med inhaleret budesonid (200 eller 400 mikrogram to gange daglig) hos astmatiske ammende kvinder resulterer i en ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos spædbørn der ammes.

I et farmakokinetisk studie var den estimerede daglige dosis til spædbørn 0,3 % af moderens daglige dosis for begge dosisniveauer, og den gennemsnitlige plasmakoncentration hos spædbørn var estimeret til at være 1/600 af koncentrationerne, der blev observeret i moderens plasma, hvis det antages at biotilgængeligheden hos spædbarnet er komplet. Budesonidkoncentrationerne i plasmaprøver fra spædbørn var mindre end grænsen for kvantificering.

Baseret på data fra inhaleret budesonid, og det faktum, at budesonid udviser lineære PK-karakteristika inden for det terapeutiske dosisinterval efter nasal, inhaleret, oral og rektal administration, ved terapeutiske doser af budesonid, antages det, at eksponeringen for det ammede barn, er lav.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Budenova påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

En gang imellem kan der forekomme tegn eller symptomer på systemiske glukokortikosteroidbivirkninger ved inhalerede glukokortikosteroider. Dette er sandsynligvis afhængigt af dosis, eksponeringstid, samtidig og tidligere kortikosteroideksponering og individuel sensitivitet.

Liste over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger defineres som følger:
Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til ≤ 1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
|  |  |  |
| Infektiøse og parasitære sygdomme | Almindelig | Orofaryngeal candidiasis.Pneumoni (hos KOL-patienter) |
| Immunsystemet | Sjælden | Omgående og forsinkede overfølsomhedsreaktioner\*, herunder udslæt, kontaktdermatit, urticaria, angioødem og anafylaktisk reaktion. |
| Det endokrine system | Sjælden | Tegn og symptomer på systemisk påvirkning fra kortikosteroider, herunder binyresuppression og væksthæmning\*\*. |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindeligSjælden | Angst, depression, søvnforstyrrelser, psykomotorisk hyperaktivitet, aggressionRastløshed, nervøsitet, adfærdsmæssige ændringer (fortrinsvis hos børn) |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Tremor |
| Øjne | Ikke almindeligIkke kendt | Katarakt, sløret syn (se også pkt. 4.4)Glaukom |
| Luftveje, thorax og mediastinum | AlmindeligSjælden | Hoste, hæshed, irriteret halsBronkospasmer, dysfoni |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Irritation i slimhinden i munden, synkebesvær |
| Hud og subkutane væv | Sjælden | Blå mærker, hudreaktioner, pruritus, erythema |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindeligSjælden | MuskelspasmerVæksthæmning |
| Undersøgelser | Meget sjælden | Nedsat knogledensitet |

\* se *beskrivelsen af udvalgte bivirkninger*; hudirritation i ansigtet, nedenfor

\*\* se *pædiatrisk population,* nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hudirritation i ansigtet, som et eksempel på en overfølsomhedsreaktion, er set i nogle tilfælde hvor en nebulisator med ansigtsmaske er blevet anvendt. Masken skal vaskes med vand efter brug for at forhindre irritation af ansigtshuden.

I placebokontrollerede studier blev katarakt sjældent også rapporteret i placebogruppen.

Kliniske studier med 13.119 patienter i behandling med inhaleret budesonid og 7.278 patienter er blevet pooled. Frekvensen af angst var 0,52 % for inhaleret budesonid og 0,63 % for patienter i placebobehandling. For depression var det 0,67 % for inhaleret budesonid og 1,15 %.

Der er øget risiko for pneumoni hos patienter med nydiagnosticeret KOL, der påbegynder behandling med inhalerede kortikosteroider. En vægtet undersøgelse af 8 poolede kliniske forsøg med 4643 KOL-patienter, der behandles med budesonid og 3643 patienter, randomiseret til non-ICS-behandlinger påviste ingen øget risiko for pneumoni. Resultaterne fra de første 7 af disse 8 forsøg er blevet offentliggjort som en metaanalyse.

Behandling med inhaleret budesonid kan resultere i en candidainfektion i oropharynx. Erfaringer viser, at candidainfektioner opstår mindre hyppigt, når inhalation sker før et måltid og/eller, når munden skylles efter inhalation. I de fleste tilfælde kan denne tilstand behandles med topikal svampebehandling uden at seponere behandlingen med inhaleret budesonid.

Hoste kan normalt forebygges ved inhalation af en β2-adrenoceptor-agonist (fx terbutalin) 5-10 minutter før behandling med Budenova.

Der kan opstå systemiske bivirkninger under behandling med inhalerede kortikosteroider, især hvis der er tale om høje doser over en længere periode. Disse bivirkninger kan omfatte adrenal suppression, væksthæmning hos børn og unge, fald i knoglemineraldensiteten, katarakt og glaukom, og mistanke om infektioner. Evnen til at reagere på stress kan være forringet. Det er dog langt mindre sandsynligt, at de systemiske bivirkninger, som er beskrevet, vil opstå i forbindelse med inhaleret budesonid, sammenlignet med orale kortikosteroider.

Pædiatrisk population

På grund af risikoen for væksthæmning hos den pædiatriske population skal væksten monitoreres, som beskrevet i pkt. 4.4.

Der findes begrænset tilgængelige data vedrørende Budenovas sikkerhed og effekt hos overvægtige eller svært overvægtige børn. Vægttab er dog en målsætning, som skal tages i betragtning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Akut overdosering med budesonid, selv i meget store doser, forventes ikke at udgøre et klinisk problem.

Symptomer

Den eneste skadelige virkning efter et stort antal doser over en kort periode er undertrykkelse af binyrebarkfunktionen. Hvis meget store doser af budesonid bliver taget over en længere periode, kan der opstå en grad af atrofi af binyrebarken i tillæg til binyrebarksuppressionen.

Behandling

Akut overdosering: Der er ikke behov for akutte forholdsregler. Behandlingen med budesonid bør fortsættes med den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis, og binyrebarkfunktionen genoprettes automatisk indenfor få dage.

Længere tids overdosering: Systemiske effekter af glukokortikosteroid, såsom hyperkorticisme og adrenal suppression, kan forekomme hos patienter efter længere tids overdosering af budesonid (se pkt. 4.4). Patienter, der får højere doser end godkendt, bør overvåges nøje, og dosis bør reduceres gradvist. Patienten skal behandles som steroidafhængig og overføres til en passende vedligeholdelsesdosis med systemisk steroid, fx prednisolon. Når tilstanden er stabiliseret, skal patienten fortsætte behandlingen med inhalation af budesonid med den anbefalede dosis.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Glucokorticoider, ATC-kode R03BA02

Virkningsmekanisme

Budesonid er et halogenfrit glukokortikosteroid med en kraftig lokal antiinflammatorisk virkning med få systemiske bivirkninger. Dette skyldes, at budesonid hurtigt inaktiveres i leveren efter absorption (se også pkt. 5.2).

Den nøjagtige virkningsmekanisme af glukokortikosteroider i behandlingen af astma er ikke fuldt klarlagt. Anti-inflammatoriske virkninger (omfattende T-celler, eosinofile celler og mastceller) såsom hæmning af frigørelsen af inflammatoriske mediatorer og hæmning af cytokin-medieret immunsvar, er sandsynligvis vigtige.

Efter en enkelt dosis oralt inhaleret budesonid administreret via Turbohaler kan forbedring af lungefunktionen påvises inden for få timer. En terapeutisk effekt af oralt inhaleret budesonid maksimeres imidlertid først efter flere uger.

Farmakodynamisk virkning

En klinisk undersøgelse med astmapatienter, hvor inhaleret og oral budesonid ved doser beregnet til at opnå samme systemiske biotilgængelighed blev sammenlignet, viste statistisk signifikant effekt af inhaleret budesonid, men ikke af oral budesonid. Den terapeutiske virkning af normalt anvendte doser af inhaleret budesonid kan derfor overvejende forklares ud fra en direkte virkning på luftvejene.

Budesonid har vist en anti-anafylaktisk og antiinflammatorisk virkning i provokationsundersøgelser hos forsøgsdyr og hos patienter. Denne virkning har manifesteret sig som nedsat bronchial obstruktion i såvel den umiddelbare som den sene allergiske reaktion.

Det er ligeledes vist, at budesonid nedsætter luftvejenes reaktivitet over for histamin og metakolin hos hyperreaktive patienter. Behandling med inhaleret budesonid har været anvendt til effektivt at forebygge anstrengelsesudløst astma.

Indvirkning på plasmakortisol-koncentrationen

Forsøg med raske frivillige med budesonid viste en dosisrelateret virkning på plasma- og urinkortisol. Ved anbefalede doser påvirker budesonid binyrefunktionen signifikant i mindre grad end prednison 10 mg som vist ved ACTH-testen.

I kliniske studier har budesonid vist sig at have god virkning på bronkial astma, og bivirkningerne ved vedligeholdelsesbehandling er normalt milde.

*KOL-eksacerbationer*

Flere undersøgelser har vist, at nebuliseret budesonid, 4 til 8 mg dagligt, effektivt behandler KOL-*eksacerbationer*.

I en dobbeltblind randomiseret placebokontrolleret studie af 199 patienter med akut KOL-eksacerbationer blev patienterne behandlet med nebuliseret budesonid 8 mg dagligt (2 mg fire gange dagligt (n = 71)) eller med oral prednisolon, 30 mg hver 12. time (n = 62) eller med placebo (n = 66) i 3 dage. Forbedring af FEV1 efter luftvejsdilatation sammenlignet med placebo var 0,10 liter med budesonid og 0,16 liter med prednisolon; forskellen mellem de to aktive behandlinger var ikke statistisk signifikant. Andelen af ​​patienter med en klinisk forbedring på mindst 0,15 liter i FEV1 efter luftvejsdilatation var større i gruppen, der fik nebuliseret budesonid (34 %), og i gruppen, der fik prednisolon (48%), end i placebogruppen (18 %). Forskellene var statistisk signifikante for både aktive behandlinger versus placebo (p <0,05), men ikke mellem de aktive behandlinger.

Pædiatrisk population

Begrænsede data fra langtidsstudier viser, at de fleste børn og unge, som behandles med inhaleret budesonid, opnår deres forventede voksenhøjde. Mindre, men forbigående vækstreduktion (ca. 1 cm) er blevet set i begyndelsen. Dette opstår generelt inden for det første år af behandlingen (se pkt. 4.4).

*Klinisk – astma*

Virkningen af Budenova blevet evalueret i stort antal undersøgelser, og det har vist sig, at Budenova er effektiv hos både børn og voksne ved doser givet en eller to gange dagligt som profylaktisk behandling af kronisk astma.

*Klinisk – strubehoste*

I en række undersøgelser med børn med strubehoste blev Budenova sammenlignet med placebo. Eksempler på repræsentative undersøgelser, der evaluerer anvendelsen af budesonid til behandling af børn med strubehoste, er nævnt nedenfor.

*Virkning hos børn med let til moderat strubehoste*

En randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret undersøgelse med 87 børn (i alderen 7 måneder til 9 år) blev indlagt med en klinisk strubehostediagnose, som blev udført for at fastslå, om budesonid forbedrer strubehostesymptomscoren eller forkorter hospitalsindlæggelsen. En indledende dosis med budesonid (2 mg) eller placebo blev givet efterfulgt af enten budesonid 1 mg eller placebo hver 12 time. Budesonid gav en statistisk signifikant forbedret strubehostescore efter 12 og 24 timer og 2 timer hos patienter med en indledende strubehostescore over 3. Der var også en 33 % reduktion i indlæggelsestiden.

*Virkning hos børn med moderat til svær strubehoste*

En randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret undersøgelse sammenlignede virkningen fra budesonid og placebo i behandlingen af strubehoste hos 83 spædbørn og større børn (i alderen 6 måneder til 8 år), der blev indlagt med strubehoste. Patienter modtog enten budesonid 2 mg eller placebo hver 12. time i maks. 36 timer eller indtil udskrivning fra hospitalet. Den samlede strubehostesymptom-score blev evalueret ved 0, 2, 6, 12, 24, 36 og 48 timer efter den indledende dosis. Efter 2 timer viste både budesonid- og placebogrupperne lignende forbedringer i strubehostesymptom-scoren uden signifikant forskel mellem grupperne. Efter 6 timer sås en statistisk signifikant forbedring i strubehostesymptomscoren i budesonid-gruppen sammenlignet med placebogruppen, og denne forbedring i forhold til placebo var tilsvarende tydelig efter 12 og 24 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos voksne er den systemiske biotilgængelighed af budesonid efter administration af Budenova via en jet-nebulisator ca. 15 % af deklareret dosis og 40-70 % af dosis afgivet til patienten. Kun en mindre del af den systemisk tilgængelige dosis kommer fra inhalationsvæske, som synkes. Den maksimale plasmakoncentration efter indgift af enkeltdosis på 2 mg indtræder 10-30 minutter efter påbegyndt inhalation og er ca. 4 nmol/l.

Fordeling

Budesonid har et fordelingsvolumen på ca. 3,01/kg og plasmaproteinbindingen er i gennemsnit 85-90 %.

Biotransformation

Ca. 90 % af budesonid biotransformeres ved første passage gennem leveren via CYP3A4 til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Aktiviteten af hovedmetabolitterne 6-β-hydroxybudesonid og 16-α-hydroxyprednisolon har mindre end 1 % af budesonids glukokortikosteroid aktivitet.

Elimination

Metabolitterne udskilles fortrinsvis gennem nyrerne. Ingen intakt budesonid er blevet påvist i urinen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/min) hos raske voksne og halveringstiden i plasma efter iv-dosering er i gennemsnit 2-3 timer.

Linearitet/non-linearitet

Kinetikken for budesonid er dosisproportional i klinisk relevante doser.

Pædiatrisk population

Budesonid har en systemisk clearance på ca. 0,5 l/min hos 4-6 årige astmatiske børn. Børns clearance pr. kg kropsvægt er ca. 50 % større end hos voksne.

Den terminale halveringstid for budesonid efter inhalering er ca. 2,3 timer hos astmatiske børn. Den er således den samme som hos raske voksne. Hos 4-6 årige astmatiske børn var den systemiske biotilgængelighed af budesonid efter administrationen af budesonid inhalationsvæske til nebulisator via en jet-nebulisator (Pari LC Jet Plus® med Pari Master®-kompressor) ca. 6 % af den nominelle dosis og 26 % af dosen leveret til patienterne. Den systemiske tilgængelighed hos børn er omtrent halvdelen af den hos raske voksne.

Den maksimale plasmakoncentration, der optræder ca. 20 minutter efter forstøvningens start, er ca. 2,4 nmol/l hos 4-6 årige astmatiske børn efter en 1 mg dosis. Eksponeringen (Cmax og AUC) for budesonid efter administration af en enkelt dosis på 1 mg ved forstøvning til børn i alderen 4-6 år kan sammenlignes med den hos raske voksne, der gives samme leverede dosis gennem det samme nebulisatorsystem.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Budesonids akutte toksicitet er lav og af samme størrelse og art som andre glukokortikosteroiders.

Resultater fra subakutte og kroniske toksicitetsundersøgelser samt geno- og karcinogenicitetsforsøg viste ikke nogen særlig risiko for mennesker, når budesonid blev administreret i terapeutiske doser.

Selvom der var en forhøjet forekomst af hjernegliomer hos hanrotter, kunne dette ikke bekræftes i studie med gentagne doser. Tilgængelig klinisk erfaring indikerer, at der ikke er tegn på, at budesonid medfører hjernegliomer eller primære hepatocellulære neoplasmer hos mennesker.

Dyrestudier har vist teratogeniske virkninger i forbindelse med administration med glukokortikosteroider, herunder budesonid. Disse omfatter ganespalte og abnormaliteter i skeletstrukturerne. Det vurderes, at lignende virkninger hos mennesker vil være usandsynlige.

Resultater fra dyreforsøg har også vist, at prænatal eksponering til høje doser glukokortikosteroider, kan være forbundet med en øget risiko for intrauterin vækstretardering, kardiovaskulær sygdom i voksenalderen, og permanente ændringer i glukokortikosteroidreceptordensitet, omsætning af neurotransmittere og adfærd ved eksponering under det teratogene dosisområde.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Dinatriumedetat

 Natriumchlorid

 Plysorbat 80 E433

 Citronsyre monohydrat E330

 Natriumcitrat E331

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet: 2 år.

 Efter første åbning af folieposen: 3 måneder.

 Åben ampul: Anvendes straks. Ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke nedfryses.

 Skal opbevares i opretstående stilling

 Opbevar ampullen i den åbnede pose. Den åbnede pose skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys og må ikke nedfryses.

 Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaring af den åbnede pose.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Enkeltdosisampuller af lavdensitet polyethylen.

 Hver ampul indeholder 2 ml suspension og er pakket i folieposer med 5 ampuller.

 Folieposerne er pakket i en karton.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Budenova inhalationsvæske til nebulisator, suspension kan blandes med 0,9 % natriumchloridopløsning og med opløsninger af terbutalin, salbutamol, natriumkromoglycat eller ipratropiumbromid. Blandingen skal anvendes inden for 30 minutter.

Hver ampul må kun anvendes 1 gang. Ikke anvendt suspension skal kasseres.

Lægemidlet er sterilt, indtil pakningen åbnes.

En ampul bør ikke anvendes, hvis indholdet er misfarvet, eller hvis eventuelt bundfald ikke forsvinder, efter at ampullen er blevet rystet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Paranova Danmark A/S

 Marielundvej 46 D

 2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 62761

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. august 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. december 2023