

19. februar 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Budesonide "Stada", inhalationsvæske til nebulisator, suspension**

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

30835

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Budesonide "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Budesonide "Stada" 0,25 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension*

Hver ampul med 2 ml indeholder 0,5 mg budesonid.

*Budesonide "Stada" 0,5 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension*

Hver ampul med 2 ml indeholder 1 mg budesonid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, suspension

Hvid til offwhite suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Budesonide "Stada" anvendes til behandling af lungesygdomme, der kræver brug af kortikosteroider, f.eks.

* astma, hvor anvendelse af en inhalationsspray eller pulver til inhalation er uhensigtsmæssig
* forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) som alternativ til orale kortikosteroider.
* meget svær pseudocroup (Laryngitis subglottica) under hospitalsindlæggelse

Budesonide "Stada" er IKKE indiceret til lindring af akutte astmaanfald eller status asthmaticus og apnø.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Astma*

Dosis af Budesonide "Stada" skal justeres efter den enkelt patients behov. Dosis skal reduceres til den laveste effektive dosis til opretholdelse af god astmakontrol. Den daglige dosis skal deles i to doser dagligt (om morgenen og om aftenen). I tilfælde af utilstrækkelig effekt kan den daglige dosis deles i 3 eller 4 enkeltdoser.

Hvis der er behov for en øget terapeutisk effekt, især hos patienter uden stærk slimsekretion i luftvejene, anbefales en øget dosis af Budesonide "Stada" frem for kombineret behandling med orale kortikosteroider, på grund af den lavere risiko for systemiske virkninger.

**Påbegyndelse af behandling**

Når behandling påbegyndes i perioder med svær astma og mens orale glukokortikosteroider reduceres eller seponeres, anbefales startdosis for budesonid i nedenstående tabel.

**Vedligeholdelse**

Vedligeholdelsesdosen bør justeres med henblik på den individuelle patients behov og skal være den laveste dosis, som holder patienten symptomfri. Budesonide "Stada" er beregnet til langtidsbehandling af astma.

**Maksimal dosis pr. dag**

Den maksimale dosis pr. dag (2 ml budesonid) til spædbørn fra 6 måneder og børn under 12 år bør kun overvejes til børn med svær astma og kun i begrænsede perioder.

**Den anbefalede dosis er:**

**Tabel 1:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Startdosis** | **Vedligeholdelsesdosis** | **Maksimal dosis pr. dag** |
| **Spædbørn** (6 måneder til 23 måneder) og  **Børn** (2 år til 11 år) | 0,5 – 1 mg budesonid to gange dagligt | 0,25 – 0,5 mg budesonid to gange dagligt | 2 mg budesonid |
| **Unge**  (12 år til 17 år) og **voksne** | 1 – 2 mg budesonid to gange dagligt | 0,5 – 1 mg budesonid to gange dagligt | 4 mg budesonid |

**Tabel 2: Forhold mellem volumen og dosis for Budesonide "Stada"**

|  |  |
| --- | --- |
| **Volumen af Budesonide "Stada" 0,25 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension** | **Dosis i mg** |
| 2 ml | **0,5 mg** |
| 4 ml | **1 mg** |
| 6 ml | **1,5 mg** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Volumen af Budesonide "Stada" 0,5 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension** | **Dosis i mg** |
| 2 ml | **1 mg** |
| 4 ml | **2 mg** |

**Patienter i vedligeholdelsesbehandling med orale glukokortikosteroider**

Med Budesonide "Stada" er det muligt at erstatte eller væsentligt reducere dosis af perorale glukokortikosteroider og fortsat opretholde astmakontrollen. Når overgangen fra perorale steroider til Budesonide "Stada" indledes, bør patienten være i en relativt stabil fase. Derpå gives en høj dosis Budesonide "Stada" i kombination med den hidtil anvendte perorale steroiddosis i ca. 10 dage. Derefter bør den perorale steroiddosis gradvis reduceres (med for eksempel 2,5 mg prednisolon eller tilsvarende pr. måned) til det lavest mulige niveau. I mange tilfælde er det muligt fuldstændigt at erstatte perorale steroider med Budesonide "Stada". Der findes flere oplysninger om seponering af perorale kortikosteroider i pkt. 4.4.

*Pseudocroup*

Hos børn og unge med pseudocroup er den sædvanlige dosis 2 mg budesonid. Denne dosis gives som en enkelt administration eller som to doser på 1 mg med 30 minutters mellemrum. Dosis kan gentages hver 12. time i højst 36 timer eller indtil klinisk bedring.

*KOL*

Patienter, der lider af eksacerbationer af KOL skal behandles med daglige doser på 1-2 mg budesonid. Behandlingen skal opdeles i 2 enkelte administrationer med 12 timers mellemrum indtil klinisk bedring.

Administration

Til inhalation.

*Instruktioner i korrekt anvendelse af Budesonide "Stada"*

Der er brug for et inhalationssystem, der omfatter nebulisatoren med kompressor, til inhalation af Budesonide "Stada" inhalationsvæske til nebulisator, suspension. Budesonide "Stada" skal administreres via jet-nebulisatoren (PARI LC PLUS) og kompressoren (PARI Boy SX) udstyret med mundstykke eller passende ansigtsmaske (PARI Baby‑maske med PARI Baby‑bøjning). Nebulisatoren skal forbindes til en luftkompressor med en luftgennemstrømning på 6-8 l/min, og fyldevolumen bør være 2-6 ml. Nebuliseringstiden og den leverede dosis er afhængige af vejrtrækningsmønstret og fyldevolumen.

Der findes ingen tilgængelig information, hvad angår lungeinhalation og deponerings­mønstre for nebulisatorsystemer, som ikke er undersøgt i udviklingsprogrammet; anvendelse af et alternativt ikke-testet nebulisatorsystem kan ændre lungedeponeringen af det aktive stof, hvilket igen kan ændre virkning og sikkerhed af produktet, og det kan dermed blive nødvendigt med dosisjustering.

Ampullen skal skilles fra strimlen, rystes godt i 30 sekunder og åbnes ved at dreje vingetappen af. Indholdet af ampullen skal forsigtigt trykkes over i nebulisatorbeholderen. Den tomme ampul skal bortskaffes, og låget på nebulisatorbeholderen skal sættes på igen.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Ikke anvendt suspension skal straks bortskaffes.

Patienten skal instrueres i korrekt anvendelse af Budesonide "Stada".Børn må kun anvende Budesonide "Stada" under opsyn af en voksen.

**Det er vigtigt at instruere patienten i**

* at læse brugsanvisningen til brug af nebulisatorsystemet nøje; den er pakket sammen med hver nebulisator
* at ultralydsnebulisatorer ikke er egnede til administration af Budesonide "Stada" og derfor ikke må anvendes
* at minimere risikoen for orofaryngeal candidainfektion; patienten skal skylle munden med vand efter inhalation, og – om muligt – tage medicinen før måltider.
* at vaske ansigtet med vand efter anvendelse af ansigtsmasken for at forebygge irritation af ansigtshuden
* at vaske nebulisatoren grundigt og vedligeholde den ifølge producentens instruktioner.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Budesonid er ikke beregnet til hurtig lindring af akutte astmaanfald, hvor der er brug for en korttidsvirkende bronkodilatator.

Særlig forsigtighed er nødvendig hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose og hos patienter med svampe- eller virusinfektioner i luftevejene.

Ikke-steroidafhængige patienter: Der opnås normalt en terapeutisk virkning inden for 10 dage. Hos patienter med stærk slimsekretion i bronkierne kan der indledende gives en kort (ca. 2 uger) ekstra behandling med orale kortikosteroider. Efter behandlingen med det orale lægemiddel bør Budesonide "Stada" alene være tilstrækkelig behandling.

Steroidafhængige patienter: Når overgangen fra peroral kortikosteroid til behandling med Budesonide "Stada" indledes, bør patienten være i en relativt stabil fase. Derpå gives Budesonide "Stada" i kombination med den hidtil anvendte perorale steroiddosis i ca. 10 dage.

Derefter bør den orale steroiddosis gradvis reduceres (med for eksempel 2,5 mg prednisolon eller tilsvarende pr. måned) til det lavest mulige niveau. I mange tilfælde er det muligt fuldstændigt at erstatte perorale kortikosteroider med Budesonide "Stada".

Ved skift fra oral behandling til Budesonide "Stada" vil der være en generelt lavere systemisk kortikosteroidvirkning, som kan medføre forekomst af allergiske symptomer eller artritissymptomer, f.eks. rhinitis, eksem, muskel- og ledsmerter. Specifik behandling bør indledes for at behandle disse tilstande. En generel utilstrækkelig virkning af glukokortikosteroid bør mistænkes, hvis der i sjældne tilfælde opstår symptomer såsom træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. I disse tilfælde er det sommetider nødvendigt midlertidigt at øge dosis af orale glukokortikosteroider.

Som for andre inhalationsbehandlinger kan der opstå paradoks bronkospasme, manifesteret ved en øjeblikkelig øget hiven efter vejret efter dosering. Hvis dette sker, skal behandlingen med inhaleret budesonid straks seponeres, patienten skal vurderes, og om nødvendigt skal alternativ behandling institueres.

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

Systemiske virkninger kan opstå med kortikosteroider til inhalation, især ved høje doser, ordineret over lange perioder. Dette er langt mindre sandsynligt ved inhalationsbehandling, end ved oral steroidbehandling. Eventuelle systemiske virkninger inkluderer Cushings syndrom, Cushingoide symptomer, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt, glaukom og sjældnere en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn). Det er derfor vigtigt, at dosis af inhalationskortikosteroid titreres til den laveste dosis, med hvilken en effektiv kontrol af astma kan opretholdes.

Nedsat leverfunktion påvirker eliminationen af kortikosteroider og medfører en lavere eliminationshastighed og højere systemisk eksponering. Vær opmærksom på mulige systemiske bivirkninger.

Plasmaclearance efter en intravenøs dosis af budesonid var imidlertid den samme hos patienter med cirrose og raske forsøgspersoner. Efter oral indtagelse blev den systemiske tilgængelighed af budesonid øget ved kompromitteret leverfunktion på grund af nedsat første passage-metabolisme. Den kliniske relevans af dette i forhold til behandling med Budesonide "Stada" er ikke kendt, da der ikke eksisterer data for inhaleret budesonid, men der kan forventes en stigning i plasmaniveauet og dermed en øget risiko for systemiske bivirkninger.

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, hiv-proteasehæmmere og cobicistatholdige produkter, forventes at øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges. Hvis dette ikke er muligt, skal perioden mellem behandlingerne være så lang som muligt. Det bør også overvejes at reducere dosis af budesonid (se pkt. 4.5).

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

Pneumoni hos patienter med KOL

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 alle 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.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt 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.

**Pædiatrisk population**

Indflydelse på væksten

Det anbefales, at højden af børn, som får langtidsbehandling med inhalationskortiko­steroider, kontrolleres jævnligt. Ved vækstreduktion skal behandlingen revurderes med henblik på om muligt at reducere dosis af inhaleret kortikosteroid til den laveste dosis, som giver effektiv astmakontrol. Fordelene ved kortikosteroidbehandling og eventuelle risici for væksthæmning skal nøje opvejes mod hinanden. Henvisning til en pædiatrisk lungespecialist bør desuden overvejes.

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

Budesonids metabolisering medieres primært af CYP3A4. Hæmmere af dette enzym, f.eks. ketoconazol og itraconazol, troleandomycin, hiv-proteasehæmmere og cobicistatholdige produkter kan derfor øge den systemiske eksponering over for budesonid (se pkt. 4.4 og 5.2). Da der ikke foreligger nogen data til at understøtte dosisanbefalinger, bør kombinationen undgås. Hvis dette ikke er muligt, bør perioden mellem behandlingerne være så lang som muligt, og en dosisreduktion af budesonid bør også overvejes.

De begrænsede data om denne interaktion med inhalerbar budesonid i høj dosis tyder på, at der kan forekomme markant øgede plasmakoncentrationer (i gennemsnit op til 4 gange), hvis itraconazol, 200 mg en gang daglig, gives samtidigt med inhalerbar budesonid (enkeltdosis på 1000 µg).

Der er set forhøjede plasmakoncentrationer og øget effekt af kortikosteroider hos kvinder, som også fik østrogener og kontraceptive steroider, men der er ikke set effekt efter samtidig indtagelse af budesonid og orale lavdosis-kombinationskontraceptiva.

Da den adrenale funktion kan være supprimeret, kan en ACTH-stimulationstest til påvisning af hypofyseinsufficiens give falske resultater (for lave værdier).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Data fra ca. 2.000 eksponerede graviditeter indikerer, at der ikke er en øget teratogen risiko forbundet med anvendelse af inhaleret budesonid. Det er i dyrestudier blevet påvist, at glukokortikoider fremkalder misdannelser (se pkt. 5.3). Det vil sandsynligvis ikke være relevant for mennesker ved de anbefalede doser.

Dyrestudier har desuden vist, at der er en sammenhæng mellem øget prænatal glukokortikoidniveau og øget risiko for intrauterin væksthæmning, hjerte-kar-sygdom som voksne og permanente ændringer i tætheden af glukokortikoidreceptorer, neurotransmitter-turnover og adfærd ved eksponeringer under det teratogene dosisområde.

Administration af budesonid under graviditet nødvendiggør, at fordelene for moderen opvejes mod risikoen for fostret

Amning

Budesonid udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af budesonid forventes der dog ingen effekt på det diende barn. Budesonid kan anvendes under amning.

Vedligeholdelsesbehandling med inhaleret budesonid (200 eller 400 mikrogram to gange daglig) til ammende kvinder med astma medfører en negligerbar systemisk eksponering over for budesonid hos diende børn.

I et farmakokinetisk forsøg var den estimerede daglige dosis til spædbørn 0,3 % af den daglige dosis til moderen for alle dosisniveauer, og den gennemsnitlige plasmakoncentration hos spædbørn blev estimeret til 1/600 af de observerede plasmakoncentrationer hos moderen under antagelse af fuldstændig biotilgængelighed hos spædbørn. Budesonidkoncentrationerne i plasma fra spædbørn var altid under kvantifikationsgrænsen.

På baggrund af data fra inhaleret budesonid og fordi budesonid udviser lineære farmakokinetiske egenskaber inden for de terapeutiske dosisintervaller, når det administreres nasalt, ved inhalation, oralt eller rektalt, antages det, at eksponeringen over for budesonid hos det diende barn er lav efter terapeutiske doser.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for den eventuelle virkning af budesonid på fertilitet hos mennesker. Fertiliteten var upåvirket efter behandling med budesonid i dyrestudier (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Budesonide "Stada" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 3 er anført efter systemorganklasse i MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger først. Følgende definitioner gælder for forekomsten af bivirkninger: 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Sandsynligheden for bivirkninger kan være forbundet med alder, nyrefunktion og patientens tilstand.

**Tabel 3: Bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Almindelig | Orofaryngeal candidiasis  Pneumoni (hos KOL-patienter) |
| **Immunsystemet** | Sjælden | Akutte og forsinkede hypersensitivitetsreaktioner\*, herunder udslæt, kontaktdermatitis, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaktioner |
| **Det endokrine system** | Sjælden | Tegn og symptomer på systemiske bivirkninger af kortikosteroider, herunder adrenal suppression og vækstretardering\*\* |
| **Psykiske forstyrrelser** | Sjælden | Psykomotorisk hyperaktivitet  Aggression  Adfærdsmæssige ændringer  Rastløshed  Nervøsitet  (specielt hos børn) |
| Ikke almindelig | Angst  Depression |
| Ikke kendt | Søvnforstyrrelser |
| **Nervesystemet** | Ikke almindelig | Tremor\*\*\* |
| **Øjne** | Ikke almindelig | Katarakt  Sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| Ikke kendt | Glaukom |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Almindelig | Hoste  Hæshed\*\*\*\*  Halsirritation |
| Sjælden | Bronkospasme  Dysfoni |
| **Hud og subkutane væv** | Sjælden | Blå mærker |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Ikke almindelig | Muskelspasmer  Osteoporose (ved langvarig anvendelse) |

\* der henvises til Beskrivelse af udvalgte bivirkninger: hudirritation i ansigtet nedenfor

\*\* der henvises til Pædiatrisk population nedenfor

\*\*\* baseret på hyppigheden rapporteret i kliniske studier

\*\*\*\* sjældent hos børn

**Sommetider kan der forekomme tegn eller symptomer på systemiske glukokortikosteroid-bivirkninger med inhalerbare glukokortikosteroider, sandsynligvis afhængig af dosis, eksponeringstid, samtidig og tidligere eksponering for kortikosteroid samt individuel sensitivitet (se pkt. 4.4).**

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Candida-infektionen i orofarynx skyldes aflejring af lægemiddel. Risikoen for dette kan minimeres ved at råde patienten til at skylle munden med vand efter hver dosis samt at tage lægemidlet inden måltider.

Som ved anden inhalationsbehandling kan der i meget sjældne tilfælde opstå paradoks bronkospasme (se pkt. 4.4).

Når der er anvendt en nebulisator sammen med en ansigtsmaske er der i nogle tilfælde forekommet irritation af ansigtet, et eksempel på en hypersensitivitetsreaktion. For at forebygge irritation skal ansigtet vaskes med vand efter brug af ansigtsmaske.

I placebokontrollerede studier blev katarakt også indrapporteret i placebogruppen med hyppigheden "ikke almindelig".

Kliniske studier med 13.119 patienter, der fik inhaleret budesonid, og 7.278 patienter, der fik placebo, er blevet lagt sammen. Hyppigheden for angst var 0,52 % for inhaleret budesonid og 0,63 % for placebo; for depression var den 0,67 % for inhaleret budesonid og 1,15 % for placebo.

Der er en forhøjet risiko for pneumoni hos patienter ned nydiagnosticeret KOL, som påbegynder behandling med inhalerbare kortikosteroider. En vægtet vurdering af 8 poolede kliniske forsøg med 4.643 patienter med KOL, som blev behandlet med budesonid og 3.643 patienter, som blev randomiseret til behandling med ikke-inhalerbare kortikosteroider (non-ICS behandling) kunne dog ikke påvise en øget risiko for pneumoni. Resultaterne af de første 7 af disse 8 forsøg er blevet publiceret som en metaanalyse.

Pædiatrisk population

På grund af risikoen for vækstretardering i den pædiatriske population skal væksten overvåges som beskrevet i pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:   
Lægemiddelstyrelsen   
Axel Heides Gade 1   
DK-2300 København S   
Websted: www.meldenbivirkning.dk   
E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering

Akut overdosering med budesonid, selv i meget store doser, forventes ikke at være af klinisk signifikans. Der kendes ikke til akut toksicitet med budesonid. I tilfælde af kortvarig overdosering kan der ske en suppression af hypothalamusfunktionen – hypofyseforlap – binyrebark – akse. I tilfælde af langvarig overdosering kan der forekomme atrofi af binyrebarken. Der kan detekteres tegn på glukokortikoidvirkning. Evnen til tilpasning af stress kan være nedsat.

Behandling af overdosering

Der er ikke behov for nogen specifik nødbehandling i tilfælde af kortvarig overdosering. Hvis inhalationsbehandlingen med Budesonide "Stada" fortsættes i den anbefalede dosis, bør den normale hypothalamusfunktion – hypofyseforlap – binyrebark – akse opnås inden for 1-2 dage.

I stresssituationer kan det være nødvendigt med en "kortikosteroidbeskyttelse", f.eks. administration af en høj dosis hydrokortison.

I tilfælde af atrofi i binyrebarken skal patienten anses som steroidafhængig, og vedligeholdelsesdosen af en systemisk kortikosteroid skal administreres.

Budesonide "Stada" indeholder 0,1 mg/ml dinatriumedetat, som har vist sig at forårsage bronkokonstriktion ved niveauer over 1,2 mg/ml.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 BA 02. Midler mod obstruktiv lungesygdom, glukokortikoider til inhalation.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Budesonid er et glukokortikosteroid med stærk lokal kortikosteroid virkning og som udøver antiinflammatorisk, antiallergisk, antiekssudativ og antiødematøs aktivitet med en lavere forekomst og sværhedsgrad af bivirkninger, end hvad der ses ved orale kortikosteroider. På grund af disse karakteristika kan følgende pulmonale virkninger opnås:

1. Hæmning af dannelse, rentention og frigivelse af mediatorer fra mastceller, basofiler og makrofager.
2. Reduktion af bronkialsystemets hyperreaktivitet over for eksogene stimuli.
3. Reduktion af de kolinerge stimuli, hvilket således medfører en nedgang i produktion af sekret.
4. Belægning på epitel- og endotelmembran.
5. Reduktion af inflammatoriske symptomer (ødem, cellulær infiltration).
6. Øget effekt af beta-2-sympatikomimetika (permissiv effekt)

Induktion af specifikke proteiner, f.eks. macrocortin, diskuteres som specifikke virkningsmekanismer for budesonid. Biosyntesen af disse proteiner har brug for nogen tid, hvilket forklarer den forsinkede indtræden af budesonids fulde effekt.

Macrocortin interagerer via hæmning af phospholipase A2 med denne arakidonsyre­metabolisme og udelukker syntesen af inflammatoriske mediatorer såsom leukotriener.

Generelt forventes klinisk relevante uønskede systemiske virkninger ikke, selv ved langtidsbrug, på grund af den hurtige metabolisme af utilsigtet indtaget eller infunderet budesonid i leveren.

Der blev ikke observeret atrofi af bronkiernes slimhinder under langtidsbrug.

*Topikal antiinflammatorisk virkning*

Den præcise virkningsmekanisme af glukokortikosteroider i behandling af astma er ikke fuldt klarlagt. Antiinflammatoriske virkninger, såsom hæmning af inflammatorisk mediatorfrigivelse og hæmning af cytokinmedieret immunrespons, er sandsynligvis vigtige.

Et klinisk studie med astmatikere, som sammenlignede inhaleret og peroral budesonid i doser, der blev beregnet at opnå lignende systemisk biotilgængelighed, demonstrerede statistisk signifikant bevis på effekt med inhaleret, men ikke med peroral, budesonid sammenlignet med placebo. Således kan den terapeutiske virkning af konventionelle doser af inhaleret budesonid i det store hele forklares med dets direkte virkning på luftvejene.

Et provokationsstudie før behandling med budesonid i fire uger har vist nedsat bronkial sammentrækning ved øjeblikkelige og sene astmatiske reaktioner.

*Indtræden af virkning*

Efter en enkelt dosis oralt inhaleret budesonid, afgivet via pulverinhalator, opnås en forbedring af lungefunktionen inden for få timer. Efter terapeutisk anvendelse af oralt inhaleret budesonid afgivet via pulverinhalator, er der påvist en forbedring af lungefunktionen inden for 2 dage af behandlingsstarten, selvom den maksimale fordel måske ikke opnås før efter op til 4 uger.

*Luftvejenes reaktivitet*

Det er ligeledes vist, at budesonid nedsætter luftvejenes reaktivitet over for histamin og metakolin hos hyperreaktive patienter.

*Anstrengelsesudløst astma*

Behandling med inhaleret budesonid har været anvendt til effektivt at forebygge anstrengelsesudløst astma i forbindelse med en kronisk behandling. Budesonid nedsætter luftvejenes reaktivitet over for histamin og metakolin hos hyperreaktive patienter

*Vækst*

I korttidsstudier er der observeret en lille og generelt forbigående reduktion af vækst, der normalt forekommer inden for det første års behandling. Langvarige observationsstudier antyder, at børn og unge, som er behandlet med inhalerede kortikosteroider gennemsnitligt opnår deres forventede højde som voksne. I et studie var børn, som var blevet behandlet med høje doser af inhaleret budesonid via pulverinhalator (400 mikrogram dagligt) i op til 6 år uden titrering til laveste effektive dosis, imidlertid gennemsnitligt 1,2 cm lavere som voksen end dem, som blev behandlet med placebo i samme periode. Se pkt. 4.4 om titrering til laveste effektive dosis og om monitorering af børns vækst.

*Indflydelse på plasmakortisolkoncentrationen*

Studier hos raske frivillige med budesonid via pulverinhalator har vist en dosisrelateret virkning på plasma- og urinkortisol. Ved de anbefalede doser forårsager budesonid via pulverinhalator en signifikant mindre virkning på binyrefunktionen end prednison 10 mg, påvist i ACTH-test.

Pædiatrisk population

*Klinisk – astma*

Virkningen af budesonid er blevet vurderet i et stort antal studier, og det er påvist, at budesonid er virkningsfuldt hos både voksne og børn som lægemiddel indtaget én eller to gange dagligt til profylaktisk behandling af persisterende astma. Eksempler på repræsentative studier er vist herunder.

*Klinisk – croup*

En række studier hos børn med croup har sammenlignet budesonid med placebo. Eksempler på repræsentative studier til evaluering af budesonid til behandling af børn med croup er vist herunder.

*Virkning hos børn med mild til moderat croup*

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med 87 børn (i alderen 7 måneder til 9 år), som var hospitalsindlagt med klinisk diagnosticeret croup, blev udført for at bestemme, om budesonid forbedrer symptomscorer for croup eller forkorter indlæggelsestiden. Der blev givet en initial dosis budesonid (2 mg) eller placebo efterfulgt af enten budesonid 1 mg eller placebo hver 12. time. Budesonid forbedrede statistisk signifikant croup-scoren ved 12 og 24 timer og ved 2 timer hos patienter med en initial symptomscore for croup på over 3. Der var også et 33 % fald i indlæggelsestid.

*Virkning hos børn med moderat til svær croup*

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg sammenlignede virkningen af budesonid og placebo til behandling af croup hos 83 småbørn og børn (i alderen 6 måneder til 8 år), som var indlagt med croup. Patienterne fik enten budesonid 2 mg eller placebo hver 12. time i højst 36 timer eller indtil udskrivning fra hospitalet. Den samlede symptomscore for croup blev vurderet ved 0, 2, 6, 12, 24, 36 og 48 timer efter den første dosis. Efter 2 timer viste både gruppen, der fik budesonid, og placebogruppen omtrent samme forbedring i symptomscore for croup uden statistisk signifikant forskel mellem grupperne. Efter 6 timer var symptomscoren for croup i gruppen, der fik budesonid, statistisk signifikant forbedret sammenlignet med placebogruppen, og denne forbedring i forhold til placebogruppen var ligeledes tydelig ved 12 og 24 timer.

*Aerosolkarakteristika*

**Tabel 4: Data for aerosolkarakteristika for Budesonide "Stada" administreret med PARI LC PLUS 1**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Præstationsparameter** | Budesonide "Stada" 0,125 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension | | | Budesonide "Stada" 0,25 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension | | Budesonide "Stada" 0,5 mg/ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension |
| nyfødt | spædbarn | barn | spædbarn | barn | voksen |
| **Indgivet lægemiddel i alt [µg±SD]** | 13,4±0,2 | 19,4±0,2 | 48,7±0,2 | 44,2±0,3 | 81,0±0,5 | 267,8±2,5 |
| **Lægemiddelindgivelses­hastighed [µg/min±SD]** | 1,5±0,1 | 2,8±0,1 | 6,5±0,1 | 6,5±0,1 | 12,0±0,1 | 39,8±0,3 |
| **Finpartikelmasse < 5 µm [mg±SD] 2** | 42,7±1,6 | | | 83,0±0,6 | | 166,7±0,4 |

1 forbundet med kompressoren PARI Boy SX

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos voksne er den systemiske tilgængelighed af budesonid efter administration af budesonid inhalationsvæske via en jet-nebulisator ca. 15 % af den nominelle dosis og 40 % til 70 % af den dosis, der leveres til patienterne. En mindre andel af det systemisk tilgængelige lægemiddel kommer fra lægemiddel, der sluges. Den maksimale plasmakoncentration, som forekommer ca. 10 til 30 minutter efter nebuliseringens start, er ca. 4 nmol/l efter en enkelt dosis på 2 mg.

Fordeling

Budesonid har et fordelingsvolumen på ca. 3 l/kg. Plasmaproteinbindingen er i gennemsnit 85-90 %.

Biotransformation

Budesonid undergår i omfattende grad (~90 %) biotransformation ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Hovedmetabolitternes, 6β-hydroxybudesonids og 16α-hydroxyprednisolons, glukokortikosteroide aktivitet er mindre end 1 % af budesonids. Metabolismen af budesonid medieres primært af CYP3A, en underfamilie af P450.

Elimination

Budesonids metabolitter udskilles som de er, eller i konjugeret form hovedsageligt via nyrerne. Der er ikke målt uændret budesonid i urin. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/min) hos raske voksne, og budesonids halveringstid efter i.v. dosering er i gennemsnit 2-3 timer, hvilket forklarer de lave systemiske bivirkninger.

Linearitet/non-linearitet

Budesonids kinetik er dosisproportional ved klinisk relevante doser.

I et studie øgede indtagelse af 100 mg ketoconazol indtaget to gange dagligt plasmaniveauet af samtidigt administreret oral budesonid (enkeltdosis på 10 mg) gennemsnitligt 7,8 gange. Information om denne interaktion mangler for inhalerbar budesonid, men der kan forventes markante stigninger i plasmaniveauet.

Pædiatrisk population

Budesonid har en systemisk clearance på ca. 0,5 l/min hos 4-6 år gamle børn med astma. Udtrykt pr. kg kropsvægt har børn en clearance, der er ca. 50 % højere end hos voksne. Budesonids halveringstid efter inhalation er ca. 2,3 timer hos børn med astma. Det er omtrent den samme som hos raske voksne. Hos 4-6 år gamle børn med astma er den systemiske tilgængelighed af budesonid efter administration af budesonid inhalationsvæske via en jet-nebulisator ca. 6 % af den nominelle dosis og 26 % af den dosis, der leveres til patienterne. Den systemiske tilgængelighed hos børn er ca. halvt så stor som hos raske voksne.

Den maksimale plasmakoncentration, som forekommer ca. 20 min efter nebuliseringens start, er 2,4 nmol/l hos 4-6 år gamle børn med astma efter en dosis på 1 mg. Eksponeringen (Cmax og AUC) for budesonid efter administration af en enkelt dosis på 1 mg via nebulisator til 4-6 år gamle børn er sammenlignelig med eksponeringen hos raske voksne efter administration af samme leverede dosis med samme nebulisatorsystem.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den toksicitet, der er observeret i dyrestudier med budesonid, var virkninger forbundet med overdreven farmakologisk aktivitet.

Budesonid havde ingen mutagene virkninger i en række *in vitro*- og *in vivo-*forsøg.

Budesonid havde ingen indvirkning på fertiliteten hos rotter. I dyrereproduktionsstudier er kortikosteroider, såsom budesonid, påvist at fremkalde misdannelser (ganespalte, skeletmisdannelser). Disse studieresultater med dyr synes dog ikke at være relevante for mennesker ved anbefalede dosisniveauer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Natriumchlorid

Polysorbat 80

Vandfri citronsyre

Natriumcitrat

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**

3 år

Holdbarhed efter åbning af aluminiumposen: 3 måneder.

Holdbarhed efter fortynding af lægemidlet: Blandingen skal anvendes inden for 30 minutter.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 ml inhalationsvæske til nebulisator, suspension i en LDPE-enkeltdosisampul.

Ark med 5 ampuller er pakket i en forseglet aluminiumfoliepose (PET/aluminium/PE).

4, 8 eller 12 forseglede aluminiumfolieposer pakket i en karton.

Pakningsstørrelser: 20, 40 eller 60 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.

Budesonide "Stada" kan blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

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

For holdbarhed efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

0,25 mg/ml: 59832

0,5 mg/ml: 59833

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. februar 2019