SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pulmicort 100 Turbuhaler, 100 microgram/dosis, inhalatiepoeder
Pulmicort 200 Turbuhaler, 200 microgram/dosis, inhalatiepoeder
Pulmicort 400 Turbuhaler, 400 microgram/dosis, inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pulmicort 100 Turbuhaler bevat 100 microgram budesonide per dosis.
Pulmicort 200 Turbuhaler bevat 200 microgram budesonide per dosis.
Pulmicort 400 Turbuhaler bevat 400 microgram budesonide per dosis.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties
Astma bronchiale.

4.2 Dosering en wijze van toediening
Dosering
De dosering van Pulmicort Turbuhaler is individueel.

Aanvangsdosering
Bij aanvang van de inhalatietherapie bedraagt de dosering 2 tot 4 maal daags 1 inhalatie van Pulmicort 200/400 Turbuhaler of 2 tot 4 maal daags 2 inhalaties van Pulmicort 100 Turbuhaler. Bij ernstig astma of tijdens vermindering of beëindiging van de systemische behandeling met orale corticosteroïden bedraagt de dosering maximaal 1600 microgram per dag in 2 tot 4 doses.

Kinderen ouder dan 6 jaar:
Bij aanvang van de inhalatietherapie met corticosteroïden bedraagt de dosering 2 tot 4 maal daags 1 inhalatie (maximaal 400 microgram) per dag van Pulmicort 100/200 Turbuhaler. Tijdens perioden met ernstig astma en tijdens vermindering of beëindiging van de systemische behandeling met orale corticosteroïden bedraagt de aanvangsdosering per inhalatie maximaal 400 microgram per dag in 2 tot 4 doses.

Onderhoudsdosering
Deze is individueel en dient zo laag mogelijk te zijn.
Twee maal daagse toediening ('s morgens en 's avonds) is meestal voldoende.
Bij mild persisterende astma kan, indien met een lage dosering Pulmicort Turbuhaler (400 microgram /dag) kan worden volstaan, geprobeerd worden dit als een éénmaal daagse dosering te geven.

Bij verergering van de astmatische klachten dienen zowel de toedieningsfrequentie als de totale dagdosering te worden verhoogd. Bij matig persisterend astma en exacerbaties van astma bronchiale kan vier maal daagse toediening voordeel bieden.

Verbetering van de symptomen van astma bronchiale kan binnen 24 uur na aanvang van de behandeling met Pulmicort Turbuhaler optreden. Het duurt 1 tot 2 weken voordat een maximaal therapeutisch effect bereikt wordt.

Bij patiënten waarbij een onvoldoende therapeutisch effect wordt bereikt, wordt aangeraden eerst de dosering Pulmicort te verhogen alvorens orale corticosteroïden toe te voegen. Het risico op systemische bijwerkingen wordt op deze manier zoveel mogelijk beperkt.

Nog niet met corticosteroïden behandelde patiënten
Behandeling met de aanbevolen dosering Pulmicort geeft als regel binnen ongeveer een week een therapeutisch effect te zien. Bepaalde patiënten kunnen echter een dusdanige hoeveelheid mucussecreet in de bronchi hebben dat de werkzame stof van Pulmicort niet in de slijmvliezen van de bronchi kan penetreren. In die gevallen is het wenselijk om eerst een korte kuur (circa 2 weken) orale corticosteroïden naast Pulmicort te geven. De orale kuur wordt aangevangen met een vrij hoge dosering corticosteroïd die dan geleidelijk wordt verlaagd. Hierna is een onderhoudsdosering met Pulmicort voldoende.
Bij een eventuele ernstige exacerbatie kan zonodig de dosering van Pulmicort verhoogd worden of een kortdurende aanvullende behandeling met orale corticosteroïden gegeven worden. Een luchtweginfectie dient zo nodig met een antibioticum behandeld te worden.

Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken
Klinische studies hebben aangetoond dat een dosis budesonide toegediend via Turbuhaler effectiever is dan een zelfde dosis via een dosis-aërosol; dit als gevolg van de grotere depositie van budesonide via Turbuhaler in vergelijking met de dosis-aërosol.
Bij het overzetten van patiënten van Pulmicort als aërosol op Pulmicort gegeven als poeder via Turbuhaler verdient het aanbeveling de patiënt opnieuw in te stellen en te onderzoeken of een lagere onderhoudsbehandeling mogelijk is.
Om het risico op orofaryngeale candidiasis te minimaliseren, dient de patiënt zijn mond te spoelen na de inhalatie.

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

Astma
Het gebruik van Pulmicort kan orale glucocorticosteroïden 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 corticosteroïden toegevoegd.
Na deze periode kan worden begonnen met de geleidelijke verlaging van de orale dosis corticosteroïd (met bijvoorbeeld elke maand 2,5 mg prednisolon of het equivalent daarvan) tot het laagst mogelijke niveau. In vele gevallen is het mogelijk om het orale corticosteroïd volledig door Pulmicort te vervangen. In andere gevallen zal een lage dosis oraal corticosteroïd gehandhaafd moeten worden. Een aantal patiënten zal tijdens de overschakeling van orale corticosteroïd-therapie op Pulmicort een verminderd algeheel steroïd effect ervaren. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroïden, zie rubriek 4.4.

Vroegere symptomen zoals rhinitis of eczeem kunnen terugkeren en ook kunnen patiënten last hebben van vermoeidheid, hoofdpijn, pijn in de spieren en gewrichten en soms misselijkheid en braken. In deze gevallen kan een actieve ondersteuning van de arts om het gebruik van Pulmicort te continueren noodzakelijk zijn.
De tijdsduur die het lichaam nodig heeft om weer voldoende natuurlijke corticosteroïden 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 corticosteroïden te geven.

Bij acute exacerbaties van astma, vooral wanneer deze samengaan met verhoogde viscositeit en ophoping van het slijm kan een aanvullende korte behandeling met een oraal corticosteroïd vereist zijn.

Aanwijzingen voor een correct gebruik van Pulmicort Turbuhaler
Turbuhaler is een poederinhalator waarmee op eenvoudige wijze het geneesmiddel Pulmicort geïnhaleerd kan worden.
Turbuhaler bevat daarvoor een voorraadkamer met zuivere stof, in combinatie met een doseereenheid. Door deze constructie zijn hulpstoffen overbodig. Het speciale mondstuk van Turbuhaler zorgt ervoor dat de geïnhaleerde deeltjes Pulmicort klein genoeg zijn om in voldoende mate en diep genoeg in de longen door te dringen.

Let op:
Het is belangrijk de patiënt te instrueren:
- voor het gebruik de instructies in de bijsluiter aandachtig te lezen;
- krachtig en diep in te ademen door het mondstuk om er zeker van te zijn dat een optimale dosering de longen bereikt;
- nooit door het mondstuk uit te ademen;
- na gebruik de mond met water te spoelen om de kans op mondschimmel te verkleinen (zie ook rubriek 4.4).

Als gevolg van de geringe hoeveelheid werkzame stof die wordt geïnhaleerd bij gebruik van Pulmicort Turbuhaler zal de patiënt in het algemeen de medicatie niet proeven of voelen.

4.3 Contra-indicaties
Overgevoeligheid voor budesonide.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
Pulmicort Turbuhaler (budesonide) is niet geschikt voor snelle verlichting van acute astma-aanvallen, in deze gevallen is een kortwerkende bronchusverwijder aangewezen.
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.

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, bijvoorbeeld verhoging van de dosering ICS, zoals bijvoorbeeld budesonide of een kuur met een oraal glucocorticosteroïd.

Overschakeling van patiënten die orale corticosteroïden gebruiken vereist speciale zorg, omdat zij gedurende aanzienlijke tijd het risico lopen van een verzwakte bijnierfunctie.

Sommige patiënten hebben aspecifieke 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.

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. De klinische relevantie voor behandeling met Pulmicort Turbuhaler is gering, aangezien de orale bijdrage aan de systemische beschikbaarheid na inhalatie zeer gering is.

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol, HIV-proteaseremmers of andere krachtige CYP3A4 remmers moet vermeden worden. Als dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn (zie ook rubriek 4.5).
De klinische relevantie hiervan is beperkt bij 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 corticosteroïden 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)introductie van inhalatiecorticosteroïden.
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 met orale corticosteroïden gegeven worden.

Orale candidiasis kan optreden tijdens behandeling met inhalatiecorticosteroïden. 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).

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

Systemische effecten van inhalatie corticosteroïden kunnen voorkomen, met name als zeer hoge doseringen worden voorgeschreven voor langdurige behandeling. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk met inhalatiecorticosteroïden dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten omvatten Ziekte van Cushing, Cushing-achtige symptomen, bijnierschorssuppressie, 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 corticosteroïden 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 inhalatiecorticosteroïden behandeld worden, regelmatig te controleren. Als groeivertraging optreedt, dient de behandeling opnieuw beoordeeld te worden met als doel de dosering van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen. De voordelen van de corticosteroïdbehandeling 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 corticosteroïden. 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 corticosteroïden.

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).

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Verhoogde plasmaconcentraties en verbeterde effecten van corticosteroïden 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 µg 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 van 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 (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥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 overgevoeligheidsreacties, 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 Soms	Glaucoom Cataract Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	Zelden Soms	Rusteloosheid Nervositeit Gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) Depressie Slaapstoornissen Angst Psychomotore hyperactiviteit Agressie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Zelden	Hoest Heesheid Irritatie in de keel Bronchospasmen

		Dysfonie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

* zie de subrubriek 'Kinderen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 rusteloosheid 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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute overdosering met Pulmicort Turbuhaler, zelfs bij excessieve doses, is in de regel geen ernstig klinisch probleem.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere geneesmiddelen tegen benauwdheidsklachten, te inhaleren geneesmiddelen, glucosteroïden, ATC-code R03B A02.

Pulmicort Turbuhaler bevat het halogeenvrije corticosteroïd budesonide.

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

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

Klinische veiligheid

Kinderen

Spleetlamponderzoek werd uitgevoerd bij 157 kinderen (in de leeftijd van 5-16 jaar) die met een gemiddelde dagelijkse dosering van 504 µg gedurende 3-6 jaar behandeld werden. De bevindingen werden vergeleken met 111 astmatische leeftijdsgenoten. Geïnhaleerde budesonide werd niet geassocieerd met een toename in het optreden van posterior subcapsulair cataract.

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

Een therapeutisch effect van budesonide kan in het algemeen binnen 10 dagen worden gezien. Het kan echter een aantal weken duren aleer een maximaal effect wordt bereikt.
In klinisch onderzoek is aangetoond dat Pulmicort Turbuhaler een goede werking uitoefent bij astma bronchiale en dat de bijwerkingen bij onderhoudstherapie meestal van lichte aard zijn.

Groei
Beperkte gegevens uit langlopend onderzoek wijzen erop dat de meeste kinderen en adolescenten die met geïnhaleerd budesonide worden behandeld, uiteindelijk hun beoogde volwassen lengte bereiken. Er is echter wel een aanvankelijke kleine, maar over het algemeen voorbijgaande groeivertraging (ca. 1 cm) waargenomen. Die treedt meestal op binnen het eerste jaar van behandeling. In een dubbelblinde langetermijnstudie waarin de dosering van budesonide in het algemeen niet was getitreerd naar de laagst mogelijke werkzame dosis, werden kinderen en adolescenten die behandeld waren met geïnhaleerd budesonide gemiddeld 1,2 cm korter op volwassen leeftijd dan kinderen en adolescenten die waren gerandomiseerd naar placebo. Zie de aanbevelingen in rubriek 4.2 over de onderhoudsdosering en de waarschuwing in rubriek 4.4 over het controleren van de groei bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale inhalatie via de Pulmicort Turbuhaler, treden binnen 30 minuten budesonide-piekplasmaconcentraties op van (4.0 nmol/l na een dosis van 800 µg). De maximale plasmaconcentratie en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd curve nemen lineair toe met de dosis, maar deze zijn lichtelijk (20-30%) hoger na herhaalde doses (3 weken durende behandeling) dan na een enkele dosis. Bij gezonde vrijwilligers werd de longdepositie van de afgemeten dosis geschat op 34% ±10% (rekenkundig gemiddelde ± SD), terwijl 22% achterbleef in het mondstuk en de rest (ongeveer 45% van de afgemeten dosis) werd ingeslikt.
Van de ingeslikte fractie wordt ca. 90% geïnactiveerd bij de eerste passage door de lever.

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

Metabolisme
Budesonide wordt in sterke mate (≈ 90%) door biotransformatie in de lever omgezet in metabolieten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metabolieten, het 6β-hydroxybudesonide en het 16α-hydroxyprednisolon, is minder dan 1% van de activiteit van budesonide. Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450.

Eliminatie
De metabolieten 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 eliminatiehalfwaarde tijd 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 eliminiatiehalfwaardetijd van budesonide na inhalatie ongeveer 2,3 uur. Dit is ongeveer hetzelfde als bij gezonde volwassenen. Bij astmatische kinderen die met Pulmicort Turbuhaler werden behandeld (800 µg enkele dosis), werd de plasmaconcentratie Cmax (4.85 nmol/l) op 13,8 minuten na inhalatie bereikt en nam daarna snel af. De AUC was 10,3 nmol*u/l. De AUC-waarde is in het algemeen vergelijkbaar met die welke is waargenomen bij volwassenen met dezelfde dosis. Bij kinderen, echter, neigt de Cmax-waarde hoger te zijn. Longdepositie bij kinderen (31% van de nominale dosis) is vergelijkbaar met die gemeten bij gezonde volwassenen (34% van de nominale dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch 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 glucocorticosteroïden zoals budesonide geboorteafwijkingen 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
Pulmicort Turbuhaler bevat geen hulpstoffen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
De beschermkap goed dichtdraaien.
Pulmicort Turbuhaler bewaren beneden 25°C. Niet in koelkast of vriezer bewaren.
Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Pulmicort 100 Turbuhaler, 200 doses in kunststof poederinhalator.
Pulmicort 200 Turbuhaler, 200 doses in kunststof poederinhalator.
Pulmicort 400 Turbuhaler, 50 doses in kunststof poederinhalator.
Pulmicort 400 Turbuhaler, 200 doses in kunststof poederinhalator.
De inhalator is gemaakt van verschillende plastic materialen (LDPE, HDPE, PP en PBT).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig locale voorschriften.

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

In het register ingeschreven onder
RVG 14758 (Pulmicort 100 Turbuhaler),
RVG 13698 (Pulmicort 200 Turbuhaler) en
RVG 13699 (Pulmicort 400 Turbuhaler).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Pulmicort 100 Turbuhaler: 4 september 1990
Pulmicort 200 Turbuhaler: 23 januari 1990
Pulmicort 400 Turbuhaler. 23 januari 1990

Datum van laatste verlenging:
Pulmicort 100 Turbuhaler: 4 september 2015
Pulmicort 200 Turbuhaler: 23 januari 2015
Pulmicort 400 Turbuhaler: 23 januari 2015

10. DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.5 en 4.8: 4 juli 2019