

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Budesonid Zentiva 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
Budesonid Zentiva 0,5 mg/ml suspension för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Budesonid Zentiva 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
Varje ampull á 2 ml innehåller 0,5 mg budesonid.

Budesonid Zentiva 0,5 mg/ml suspension för nebulisator
Varje ampull á 2 ml innehåller 1 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för nebulisator.
Vitaktig homogen suspension (pH 4.5).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Budesonid Zentiva är indicerat för patienter med:

- bronkialastma
- exacerbationer av kroniskt obstruktiv lungsjukdom hos personer utan tecken på akut respiratorisk insufficiens
- mycket svår pseudokrupp (subglottisk laryngit) som kräver sjukhusbehandling

Denna beredningform är lämplig till patienter som inte kan inta läkemedel via inhalationsspray eller Turbuhaler.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Astma

Doseringen av Budesonid Zentiva ska justeras efter patientens individuella behov. Dosen bör minskas till lägsta möjliga dos som krävs för att hålla astmasymtomen under kontroll. Vid dygnsdoser upp till 1 mg kan hela dosen ges vid ett tillfälle. Vid högre dygnsdoser delas dosen upp på två doseringstillfällen per dygn. Till barn bör den högsta dosen (2 mg per dygn) ges endast vid allvarlig astma och under begränsad tid. Underhållsdosen bör vara lägsta möjliga.

Initialdos

Barn från 6 månader: 0,25-0,5 mg per dygn. Vid behov kan dosen ökas till 1 mg per dygn.

Vuxna: 1-2 mg per dygn.

Underhållsdos:

Barn från 6 månader: 0,25-2 mg per dygn.

Vuxna: 0,5-4 mg per dygn. I mycket svåra fall kan dosen ökas ytterligare.

Hos patienter med astma där en ökad terapeutisk effekt önskas är, på grund av den mindre risken för systemiska bieffekter, i allmänhet en ökning av dosen Budesonid Zentiva att rekommendera framför kombinationsbehandling med orala kortikosteroider.

Budesonid Zentiva kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. **När övergången från orala steroider till Budesonid Zentiva påbörjas, ska patienten befinna sig i en relativt stabil fas. En hög dos av Budesonid Zentiva ges sedan i kombination med den tidigare använda orala steroiddosen i omkring 10 dagar. Därefter ska den orala steroiddosen gradvis reduceras (med till exempel 2,5 milligram prednisolon, eller motsvarande, varje månad) till lägsta möjliga nivå. I många fall är det möjligt att helt byta ut den orala steroiden mot Budesonid Zentiva. För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt 4.4.**

Tid till effekt vid bronkialastma

Efter en initial dos kan effekt förväntas efter ett par timmar. Full terapeutisk effekt uppnås först efter några veckors behandling.

Exacerbationer av KOL

Patienter bör behandlas med en dygnsdos på 4 till 8 mg Budesonid Zentiva, uppdelat på två till fyra doseringstillfällen tills klinisk förbättring uppnås, men inte längre än 10 dagar.

Användning av nebuliserat budesonid har inte utvärderats i kliniska studier hos patienter med exacerbationer av KOL med andningssvikt som kräver intubering eller inläggning på intensivvårdsavdelning.

Tid till effekt vid exacerbationer av KOL

Tiden till förbättring av symtom efter inhalering av Budesonid Zentiva för behandling av exacerbationer av KOL är jämförbar med behandling med systemiska kortikosteroider.

Pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp, är den vanliga dosen 2 mg Budesonid Zentiva. Denna ges som en engångsdos, eller som två doser på 1 mg med 30 minuters mellanrum. Doseringen kan upprepas var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills klinisk förbättring erhålls. Till barn som inte kan andas genom munstycket används ansiktsmask.

Volym per dos

Dos i mg	Volym Budesonid Zentiva	
	0.25 mg/ml	0.5 mg/ml
0.25	1 ml*	-
0.5	2 ml	-
0.75	3 ml	-
1	-	2 ml
1.5	-	3 ml
2	-	4 ml
4	-	8 ml

* Skall blandas med 0,9% natriumklorid eller vätska för nebulisator till 2 ml, se 6.6.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen data finns tillgänglig för behandling av patienter med nedsatt lever- och njurfunktion. Eftersom budesonid elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

För inhalation.

Instruktion för korrekt användning av Budesonid Zentiva

För att inhalera Budesonid Zentiva suspension för nebulisator krävs ett inhalationssystem inklusive nebulisator med kompressor. Budesonid Zentiva ska administreras via en jetnebulisator (t.ex. PARI LC PLUS) och kompressor (t.ex. PARI Boy SX), försedd med ett munstycke eller en lämplig ansiktsmask (t.ex. PARI babymask med PARI Baby-bend). Nebulisatorn ska anslutas till en luftkompressor med ett luftflöde på 5–8 l/min, och fyllvolymen ska vara 2–4 ml. Nebuliseringstiden och den levererade dosen beror på andningsmönster och fyllvolym.

Aerosolkarakteristisk data för Budesonid Zentiva administrerad av PARI LC PLUS¹

Prestandaparameter	Budesonid Zentiva 0.25 mg/ml suspension för nebulisator		Budesonid Zentiva 0.5 mg/ml suspension för nebulisator
	Späd-barn	Barn	Vuxna
Totalt tillfört läkemedel [µg]	56,8	84,5	307,2
Hastighet av läkemedelstillförsel [µg/min]	4,6	8,1	31,8
Fin partikelmassa < 5 µm [mg]	82,9		162,2
Droppstorleksfördelning [µm]	Dv10: 1,9 Dv50: 4,5 Dv90: 9,8		Dv10: 1,9 Dv50: 4,5 Dv90: 9,5

¹ ansluten till PARI Boy SX kompressor

Det finns ingen information om inhalation via lungorna och deponeringsmönster med nebulisatorsystem som inte har studerats i utvecklingsprogrammet. Användning av ett alternativt otestat nebuliseringssystem kan ändra deponeringen av den aktiva substansen i lungorna, vilket i sin tur kan ändra produktens effektivitet och säkerhet och dosjustering kan då bli nödvändig.

Ampullen tas ut från remsan, skakas försiktigt i 30 sekunder och öppnas genom att vrida av vingen. Innehållet i ampullen ska försiktigt pressas in i nebulisatorbehållaren. Den tomma ampull kastas och locket på nebulisatorbehållaren sätts tillbaka.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Patienten ska instrueras i korrekt användning av Budesonid Zentiva. Barn ska endast använda Budesonid Zentiva under övervakning av en vuxen.

Det är viktigt att instruera patienten

- att noga läsa bruksanvisningen som medföljer varje nebulisator.
- att ultraljudsnebulisatorer inte är lämpliga för administrering av Budesonid Zentiva och därför inte får användas
- att skölja munnen med vatten efter inhalering för att minska risken för orofaryngeal candidainfektion
- att tvätta huden i ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmasken för att förhindra hudirritation i ansiktet
- att rengöra och förvara nebulisatorn på lämpligt sätt enligt tillverkarens instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän information

Budesonid är inte avsett för snabb lindring av akuta astmaanfall som kräver en inhalerad kortverkande bronkdilaterare.

Patienten skall uppmanas att kontakta läkare om effekten av behandlingen allmänt försämras då upprepade inhalationer vid svåra astmaanfall inte får fördröja insättandet av annan viktig terapi. Vid akut försämring kompletteras behandlingen med en kortvarig oral steroidkur.

Patienter som behöver steroider:

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från orala steroider, eftersom det finns risk för kvardröjande nedsatt binjurefunktion under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade dosen av inhalerade kortikosteroider kan också vara i riskzonen. Dessa patienter kan eventuellt uppvisa tecken och symtom på binjureinsufficiens då de utsätts för olika stressituationer. Tillägg av systemiska steroider ska övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Under övergång från oral steroidterapi till Budesonid Zentiva kan patienten återfå tidigare symtom som muskel- och ledvärk. I dessa fall kan ibland en tillfällig ökning av den orala steroiddosen vara nödvändig. Om, i enstaka fall, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar eller liknande symtom skulle uppträda, bör en generellt otillräcklig steroideffekt misstänkas.

Systempåverkan vid inhalationsbehandling med kortikosteroider

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av inhalerade kortikosteroider titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

Systemisk steroidbehandling som ersätts med Budesonid Zentiva avslöjar ibland allergier, t ex rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

Samtidig användning av andra läkemedel

Samtidig användning av ketokonazol, itraconazol, HIV proteashämmare eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt (se även avsnitt 4.5).

Bronkospasm

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsande andning omedelbart efter dosering. Om detta inträffar, ska behandlingen med inhalerat budesonid omedelbart avbrytas, patienten bedömas och alternativ behandling vid behov sätts in.

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Effekt på tillväxten

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhalerad kortikosteroid till den lägsta dos vid vilken effektiv kontroll av astman upprätthålls. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska det övervägas att remittera patienten till en pediatrik lungspecialist.

Oral candidiasis

Oral candidiasis kan uppkomma vid behandling med inhalerade kortikosteroider. Denna infektion kan kräva

behandling med lämpligt antimykotikum och hos vissa patienter kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen (se även avsnitt 4.2).

Infektioner i luftvägarna

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsindex (BMI) och allvarlig KOL.

Synrubbning

Synrubbning har rapporterats vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös koriorretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, hiv-proteashämmare och läkemedel som innehåller kobicistat kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid (se avsnitt 4.4 och 5.2). Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Begränsade data för hög dos inhalerat budesonid indikerar att markanta öknings av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalerat budesonid (engångsdos på 1 000 µg).

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlats med östrogener och kontraktiva steroider, men ingen sådan effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos-p-piller.

Eftersom binjurefunktionen kan vara hämmad, kan ett ACTH-stimuleringstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

De flesta resultat från prospektiva epidemiologiska studier och data, som inkommit efter godkännande för försäljning i hela världen, har inte kunnat påvisa en ökad risk för biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet på grund av användning av inhalerat budesonid under graviditet.

Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Administreringen av budesonid under graviditeten kräver att nyttan för modern vägs mot risken för fostret.

Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se avsnitt 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet ska lägsta effektiva dos av budesonid eftersträvas, samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock inga effekter på det ammade barnet då den systemiska exponeringen av de ammade barnet är försumbar. Budesonid kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Budesonid Zentiva har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner* inklusive utslag, kontaktdermatit, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt**
Ögon	Mindre vanliga	Katarakt***, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest, depression
	Sällsynta	Rastlöshet, nervositet, beteendeförändringar (främst hos barn)
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Tremor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta, halsirritation

	Sällsynta	Bronkospasm, dysfoni, heshet
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramp

* se "Beskrivning av utvalda biverkningar, hudirritation i ansiktet" nedan

** se "Pediatrik population" nedan

*** se "Ögon" nedan

Tecken och symtom på systemiska glukokortikosteroidbiverkningar kan ibland förekomma med inhalede glukokortikosteroider. Detta beror troligen på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare kortikosteroidexponering och individuell känslighet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

Hudirritation i ansiktet, som exempel på en överkänslighetsreaktion, har i några fall förekommit när nebulisator med ansiktsmask har använts. För att förhindra irritation ska huden i ansiktet tvättas med vatten efter att ansiktsmasken har använts.

Infektioner och infestationer

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på läkemedelsrester. För att minimera risken ska patienten rådas att skölja munnen med vatten efter varje doseringstillfälle och att inhalera före måltid.

Ögonbesvär

Även i placebokontrollerade studier rapporterades katarakt som mindre vanlig biverkning i placebogruppen.

Psykiska störningar

Data från kliniska prövningar på 13 119 patienter som fick inhaled budesonid och 7278 patienter som fick placebo har sammanställts. Frekvensen av oro var 0,52% för inhaled budesonid och 0,63% för placebo, frekvensen av depression var 0,67% för inhaled budesonid och 1,15% för placebo.

Pediatrik population

På grund av risken för hämmad längdtillväxt i den pediatrika populationen ska tillväxten kontrolleras regelbundet, så som beskrivs i avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. När det används kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Inhalationsmedel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer.

Glukokortikoider.
ATC-kod: R03B A02

Verkningsmekanism

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal kortikosteroid effekt.

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter såsom hämrad frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierat immunsvär är sannolikt viktiga. Budesonids aktivitet mätt som affinitet till glukokortikosteroidreceptorer är ca 15 gånger högre än den för prednisolon.

Klinisk effekt

Budesonid har anti-inflammatoriska effekter visade som minskad bronkial obstruktion under såväl den tidiga som den sena fasen av en allergisk reaktion. Budesonid minskar histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

Studier har visat att ju tidigare behandling med budesonid sätts in efter astmadebut, desto bättre lungfunktion kan förväntas.

Klinisk säkerhet

Studier på friska frivilliga med budesonid pulverinhalator har visat en dosrelaterad effekt på plasma- och urinkortisol. ACTH-test visar att budesonid vid rekommenderade doser med pulverinhalator har signifikant mindre inverkan på binjurefunktionen än 10 mg prednison.

Pediatrisk population

Klinisk effekt – astma

Effekten av budesonid har utvärderats i ett stort antal studier och budesonid har visats vara effektivt hos både vuxna och barn vid behandling en eller två gånger dagligen för profylaktisk behandling av kronisk astma. Några exempel på representativa studier ges nedan.

Hos barn från 3 års ålder har systemeffekter inte påvisats vid doser upp till 400 mikrogram per dygn. I intervallet 400-800 mikrogram per dygn kan biokemiska tecken på systempåverkan uppträda. Vid dygnsdoser över 800 mikrogram är sådana tecken vanligt förekommande. Dessa uppgifter avser budesonid administrerat som inhalationsspray och inhalationspulver.

Astman i sig, liksom inhalede kortikosteroider kan bromsa tillväxten. Begränsad data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalede budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial men övergående minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

Exercise-induced asthma

Inhaled therapy with budesonide is effective in preventing exercise-induced asthma.

Klinisk effekt – exacerbationer av KOL

Flera studier med nebuliserat budesonid 4-8 mg/dag har visat effekt vid behandling av KOL-exacerbationer.

Effekten av nebuliserat budesonid utvärderades i en öppen, randomiserad, kontrollerad studie på 78 hospitaliserade patienter med akuta exacerbationer av KOL i två parallella grupper som fick nebuliserat budesonid (n=37) 4 mg/dag (2 mg två gånger dagligen) eller intravenös infusion av prednisolon 120-180 mg/dag (n=41) i 7-14 dagar. Patienter behandlade med nebuliserat budesonid eller prednisolon visade liknande förbättringar av FEV₁, SpO₂ (syremättnad mätt med pulsoximetri) och symtom (COPD Assessment Test (CAT)).

I en multicenter, randomiserad, kontrollerad, enkelblindad studie på 471 patienter med akuta exacerbationer av KOL behandlades patienterna med nebuliserat budesonid 6 mg/dag (2 mg tre gånger dagligen) eller intravenöst injicerat metyprednisolon (40 mg/dag) i 10 dagar. Klinisk effekt av nebuliserat budesonid

jämfört med systemiskt metylprednisolon mätt med FEV₁, PaCO₂ och symtom (CAT) var jämförbar, medan PaO₂ förbättrades mer i metylprednisolongruppen.

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 199 patienter med akuta exacerbationer av KOL behandlades patienterna med nebuliserat budesonid 8 mg/dag (2 mg fyra gånger dagligen (n=71) eller 30 mg prednisolon oralt var 12:e timme (n=62) eller placebo (n=66) i tre dagar. Förbättring i FEV₁ efter bronkdilaterare jämfört med placebo var 0,10 liter för budesonid och 0,16 liter för prednisolon; skillnaden mellan de aktiva behandlingarna var inte statistiskt signifikant. Andelen patienter som visade klinisk förbättring i FEV₁ på minst 0,15 liter efter bronkdilaterare var större i grupperna som fick nebuliserat budesonid (34 %) och prednisolon (48 %) än i placebogrupperna (18 %). Skillnaderna var statistiskt signifikanta för båda aktiva behandlingarna jämfört med placebo ($p < 0,05$), men inte mellan de aktiva behandlingarna.

Klinisk effekt - krupp

Ett antal studier på barn med krupp har jämfört budesonid med placebo. Exempel på representativa studier som utvärderat användning av budesonid för behandling av barn med krupp ges nedan.

Effekt hos barn med lindrig till måttlig krupp

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 87 barn (i åldern 7 månader till 9 år), som lades in på sjukhus med klinisk diagnos på krupp, genomfördes för att fastställa om budesonid förbättrar kruppsymtompöngen eller förkortar sjukhusvistelsen. En inledande dos av budesonid (2 mg) eller placebo gavs följt av antingen budesonid 1 mg eller placebo var 12:e timme. Budesonid gav en statistiskt signifikant förbättrad kruppoäng vid 12 och 24 timmar och vid 2 timmar hos patienter med en initial kruppsymtompöng på över 3. Sjukhusvistelsens längd reducerades också med 33 %.

Effekt hos barn med måttlig till svår krupp

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie jämförde effekten av budesonid och placebo vid behandling av krupp hos 83 spädbarn och barn (i åldern 6 månader till 8 år) som lades in på sjukhus för krupp. Patienterna fick antingen budesonid 2 mg eller placebo var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills de skrevs ut från sjukhuset. De totala kruppsymtompöngen fastställdes vid 0, 2, 6, 12, 24, 36 och 48 timmar efter den första dosen. Vid 2 timmar visade både gruppen som fick budesonid och gruppen som fick placebo en likartad förbättring av kruppsymtompöngen, utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid 6 timmar var kruppsymtompöngen i gruppen som fick budesonid statistiskt signifikant förbättrad jämfört med placebogrupperna och denna förbättring jämfört med placebo var lika tydlig vid 12 och 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos vuxna är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av budesonid suspension för nebulisator via en jetnebulisator ungefär 15 % av den nominella dosen och 40 % till 70 % av den dos som levererades till patienterna. En mindre fraktion av det systemiskt tillgängliga läkemedlet kommer från nedsvält läkemedel. Maximal plasmakoncentration, som uppnås omkring 10 till 30 minuter efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 4 nmol/liter efter en engångsdos på 2 mg.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på ungefär 3 liter/kg. Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt 85–90 %.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (~90 %) förstapassagemetabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6- betahydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxyprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

Eliminering

Budesonids metaboliter utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, främst via njurarna. Inget oförändrat budesonid har detekterats i urin. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 liter/min) hos vuxna och den

terminala halveringstiden för budesonid efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 2–3 timmar, vilket förklarar det låga antalet systemiska biverkningar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Pediatrisk population

Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos astmatiska barn i åldern 4–6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos barn är ungefär 50 % högre än hos vuxna. Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos astmatiska barn. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Hos astmatiska barn i åldern 4–6 år är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av budesonid suspension för nebulisator via en jetnebulisator ungefär 6 % av den nominella dosen och 26 % av den dos som levereras till patienterna. Den systemiska tillgängligheten hos barn är omkring hälften av den hos friska vuxna.

Maximal plasmakoncentration, som uppnås ungefär 20 min efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 2,4 nmol/liter hos astmatiska barn i åldern 4–6 år efter en dos på 1 mg. Exponeringen ($C_{\max}$ och AUC) av budesonid efter administrering av en engångsdos på 1 mg genom nebulisering till barn i åldern 4–6 år är jämförbar med den hos friska vuxna som får samma levererade dos via samma nebulisatorsystem.

Nedsatt njurfunktion

Budesonids farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen av budesonid kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier har budesonid enbart medfört förväntade glukokortikoida effekter. Budesonid har inte visat några genotoxiska effekter.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig inducera missbildningar (gomspalt och skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten verkar emellertid inte vara relevanta för människor vid rekommenderade doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetatdihydrat E385
Natriumklorid
Polysorbat 80 E433
Citronsyra vattenfri E330
Natriumcitrat E331
Saltsyra och natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter öppnande av aluminiumpåse: 3 månader.

Hållbarhet efter öppnande av injektionsflaskan är 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen och aluminiumpåsen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml suspension för nebulisator i en LDPE- ampull (endosbehållare). Remsor med fem ampuller finns i en försegladaluminiumpåse (PET/aluminium/PE).

På varje ampull (endosbehållare) finns ett streck som indikerar 1 ml när du håller ampullen upp och ner.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 40, 60, 80 eller 120 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Budesonid Zentiva kan blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), blandningen bör användas inom 30 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg/ml: 62729

0,5 mg/ml: 62730

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-01-24

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-23