

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Budesonide STADA 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
Budesonide STADA 0,5 mg/ml suspension för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Budesonide Stada 0,25 mg/ml suspension för nebulisator
1 endosbehållare á 2 ml innehåller: 0,5 mg budesonid.

Budesonide Stada 0,5 mg/ml suspension för nebulisator
1 endosbehållare á 2 ml innehåller: 1 mg budesonid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje endosbehållare á 2 ml innehåller 0,2 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Suspension för nebulisator.
Vitaktig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Budesonide Stada används för behandling av lungsjukdomar som kräver användning av kortikosteroider, t.ex.

- astma när inhalationsspray eller pulverinhalator inte kan användas,
- exacerbationer i samband med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som alternativ till orala kortikosteroider,
- som sjukhusbehandling av mycket svår pseudokrupp (*laryngitis subglottica*).

Budesonide Stada är inte avsett för behandling av akut astmaanfall eller status asthmaticus och apné.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Astma

Doseringen av Budesonide Stada ska justeras efter patientens individuella behov. Dosen bör minskas till lägsta möjliga dos som krävs för att hålla astmasymtomen under kontroll. Den dagliga dosen delas upp på två doseringstillfällen per dygn (morgon och kväll). Om effekten är otillräcklig kan den dagliga dosen delas upp i 3 eller 4 enkeldoser.

Om en ökad terapeutisk effekt önskas, speciellt hos patienter utan ökad slemsekretion i luftvägarna, rekommenderas en ökning av dosen Budesonide Stada, framför kombinationsbehandling med orala kortikosteroider, på grund av mindre risk för systemiska biverkningar.

Initialdos

När behandling inleds vid svår astma eller vid nedtrappning/utsättning av orala glukokortikosteroider, rekommenderas startdoser av budesonid enligt tabellen nedan.

Underhållsdos:

Underhållsdosen ska anpassas till patientens individuella behov och dosen ska vara lägsta möjliga som håller patienten symtomfri. Budesonide Stada är avsett för långtidsbehandling av astma.

Maximal daglig dos

För spädbarn och barn från 6 månader till 12 år ska maximal daglig dos (2 mg budesonid) endast övervägas till barn med svår astma och under begränsad tid.

Den rekommenderade dosen är:

Tabell 1

	Initialdos	Underhållsdos	Maximal daglig dos
Spädbarn (6–23 månader) och barn (2–11 år)	0,5–1 mg budesonid två gånger dagligen	0,25–0,5 mg budesonid två gånger dagligen	2 mg budesonid
Ungdomar (12–17 år) och vuxna	1–2 mg budesonid två gånger dagligen	0,5–1 mg budesonid två gånger dagligen	4 mg budesonid

Tabell 2 Dos-volymförhållande för Budesonide Stada

Volym för Budesonide Stada 0,25 mg/ml suspension för nebulisator	Dos, mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Volym för Budesonide Stada 0,5 mg/ml suspension för nebulisator	Dos, mg
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

Patienter som får underhållsbehandling med orala glukokortikosteroider

Budesonide Stada kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. När övergången från orala steroider till Budesonide Stada påbörjas, ska patienten befinna sig i en relativt stabil fas. En hög dos av Budesonide Stada 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 Budesonide Stada. För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt 4.4.

Pseudokrupp

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp, är den vanliga dosen 2 mg Budesonide Stada. 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.

Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom, KOL

Patienter som lider av exacerbationer i samband med KOL bör behandlas med dagliga doser på 1–2 mg Budesonide Stada. Behandlingen ska delas upp i 2 engångsdoser som administreras med 12 timmars mellanrum tills klinisk förbättring erhålls.

För doser som inte kan uppnås med dessa styrkor så finns andra läkemedel tillgängliga.

Administreringssätt

För inhalation.

Instruktion för korrekt användning av Budesonide Stada

För att inhalera Budesonide Stada suspension för nebulisator krävs ett inhalationssystem inklusive nebulisator med kompressor. Budesonide Stada ska administreras via nebulisatorn (PARI LC PLUS) och kompressorn (PARI Boy SX), försedd med ett munstycke eller en lämplig ansiktsmask (PARI babymask med en vinkel som gör att inhalationen kan ske både liggande och sittande). Nebulisatorn ska anslutas till en luftkompressor med ett luftflöde på 6–8 l/min, och fyllvolymen ska vara 2–6 ml. Nebuliseringstiden och den levererade dosen beror på andningsmönster och fyllvolym.

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.

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

För instruktioner om utspädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Ej använd suspension ska kasseras omedelbart.

Patienten ska instrueras i korrekt användning av Budesonide Stada. Barn ska endast använda Budesonide Stada under övervakning av en vuxen.

Det är viktigt att instruera patienten

- att noga läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje nebulisator.
- att ultraljudsnebulisatorer inte är lämpliga för administrering av Budesonide Stada och därför inte får användas
- att skölja munnen med vatten efter inhalering och om möjligt inhalera före måltid 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

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

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med aktiv eller latent tuberkulos och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

Patienter som inte behöver steroider: Terapeutisk effekt uppnås vanligen inom 10 dagar. För patienter med ökad slemsekretion i luftvägarna kan först en korttidsbehandling (cirka 2 veckor) ges med orala kortikosteroider. Efter den orala behandlingen bör behandling med enbart Budesonide Stada vara tillräcklig.

Patienter som behöver steroider: När övergången från orala kortikosteroider till Budesonide Stada påbörjas, bör patienten befinna sig i en relativt stabil fas. Budesonide Stada ges sedan i kombination med den tidigare använda orala steroiddosen i omkring 10 dagar.

Därefter bör 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 kortikosteroiden mot Budesonide Stada.

Under övergången från oral behandling till behandling med Budesonide Stada minskar den systemiska effekten av kortikosteroider, vilket kan orsaka allergiska och artritiska symtom, såsom rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Dessa symtom ska behandlas. I sällsynta fall ska otillräcklig glukokortikosteroideffekt misstänkas, om patienten får symtom såsom trötthet, huvudvärk, illamående eller kräkningar. I sådana fall är det ibland nödvändigt att öka den orala glukokortikosteroiddosen.

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

Patienter som tidigare behövt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade dosen av inhalerade kortikosteroider kan ha risk för nedsatt binjurefunktion. Dessa patienter kan eventuellt uppvisa tecken och symtom på binjureinsufficiens då de utsätts för olika stressituationer. Tillägg av systemiska kortikosteroider ska övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

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.

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

Efter en intravenös dos av budesonid var plasmaclearance likartad hos cirrotiska patienter och hos friska individer. Nedsatt leverfunktion minskar förstapassagemetabolismen, vilket ökar den systemiska tillgängligheten av oralt budesonid. Den kliniska relevansen av detta för behandling med Budesonide Stada är okänd eftersom inga data om inhalerat budesonid finns tillgängliga, men öknings i plasmanivåer och därmed kan en ökad risk för systemiska biverkningar förväntas.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, t.ex. itraconazol, ketokonazol, hiv-proteashämmare och läkemedel som innehåller kobicistat väntas öka risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. Dessa kombinationer ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen bör också övervägas (se avsnitt 4.5).

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).

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 inhaleda 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 kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Synrubbing

Synrubbing har rapporterats vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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 korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Pediatrik population

Effekt på tillväxten

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

Hjälpämnen

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

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 inhaled budesonid indikerar att markanta ökningarna av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled budesonid (engångsdos på 1 000 µg).

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlats med östrogener och kontraceptiva 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-stimulerings-test för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från cirka 2 000 exponerade graviditeter indikerar ingen ökad teratogen risk i samband med inhalation av budesonid. 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.

Vid administrering av budesonid under graviditeten ska nyttan för modern vägas mot riskerna för fostret.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Budesonid kan användas under amning.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos astmatiska ammande kvinnor resulterar i försumbar systemisk exponering av budesonid hos det ammade barnet.

I en farmakokinetisk studie var barnets beräknade dagliga dos 0,3 % av moderns dagliga dos vid alla dosnivåer och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades vara 1/600 av koncentrationerna som observerats i moderns plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos spädbarnet. Koncentrationerna av budesonid i plasmaprover från spädbarn låg under kvantifieringsgränsen.

Baserat på data från inhalerat budesonid, och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom det terapeutiska doseringsintervallet efter nasal, inhalerad, oral och rektal administrering förväntas exponeringen för det ammade barnet vara låg.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av budesonid på fertilitet hos människor. Behandling med budesonid påverkade inte fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Budesonide Stada har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar i tabellformat

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Sannolikheten för biverkningar kan vara relaterad till patientens ålder, njurfunktion och tillstånd.

Tabell 3 Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
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**
Psykiska störningar	Sällsynta	Psykomotorisk hyperaktivitet Aggression Beteendeförändringar Rastlöshet Nervositet (främst hos barn)
	Mindre vanliga	Ångest Depression
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Tremor***
Ögon	Mindre vanliga	Katarakt Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta Heshet**** Halsirritation
	Sällsynta	Bronkospasm Dysfoni
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramp Osteoporos (vid långvarig användning)

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

** se "Pediatrik population"nedan

*** baserat på frekvensen som rapporterats i kliniska provningar

**** sällsynt hos barn

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).

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

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

I placebokontrollerade studier rapporterades katarakt som mindre vanlig biverkning även i placebogrupper.

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

Det föreligger förhöjd risk för pneumoni hos patienter med nydiagnostiserad KOL som påbörjar behandling med inhalerade kortikosteroider. En viktad utvärdering av 8 poolade kliniska studier med 4643 KOL patienter som behandlats med budesonid samt 3643 patienter randomiserade till annan behandling än inhalerade kortikosteroider visade dock ingen förhöjd risk för pneumoni. En metaanalys över resultatet från de första 7 av dessa 8 studier har publicerats.

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

Symtom på överdosering

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Akut toxicitet med budesonid är inte känd. Kortvarig överdosering kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln. Vid långvarig överdosering kan binjurebarksatrofi förekomma. Tecken på effekter av glukokortikoider kan upptäckas. Förmågan att anpassa sig till stress kan försämrats.

Behandling av överdosering

Inga särskilda akuta åtgärder krävs vid kortvarig överdosering. Behandlingen med budesonid ska fortsätta med minsta möjliga underhållsdos och funktionen av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln bör återställas inom 1–2 dagar.

I stressituationer kan det vara nödvändigt att administrera kortikosteroider (t.ex. höga doser hydrokortison).

Patienter med binjurebarksatrofi ska anses behöva steroider och ges underhållsbehandling med systemisk kortikosteroid.

Budesonid Stada innehåller 0,1 mg/ml dinatriumedetat som har visat sig orsaka bronkkonstriktion i nivåer över 1,2 mg/ml.

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 som utövar antiinflammatoriska, antiallergiska, antiexudativa och anti-ödematösa effekter, med lägre incidens och svårighetsgrad av biverkningar än med orala kortikosteroider. På grund av dessa egenskaper kan följande effekter i lungorna uppnås:

1. Hämmad bildning, retention och frisättning av mediatorer från mastceller, basofiler och makrofager.
2. Minskad hyperaktivitet i luftvägarna vid yttre stimuli.
3. Minskade kolinerga stimuli, vilket minskar sekretproduktionen.
4. Förstärkt epitel- och endotelmembran.
5. Minskade inflammatoriska symtom (ödem, cellinfiltrering).
6. Ökad effekt av beta-2-sympatomimetika (permissiv effekt).

Induktion av specifika proteiner, t.ex. makrokortin, nämns som specifika verkningsmekanismer för budesonid. Biosyntesen av dessa proteiner tar en tid, vilket förklarar fördröjningen med att full effekt av budesonid uppnås.

Genom att hämma fosfolipas A2 interagerar makrokortin med denna arakidonsyrametabolism och hämmar syntesen av inflammatoriska mediatorer, såsom leukotriener.

I allmänhet förväntas inga kliniskt relevanta systemiska biverkningar ens vid långtidsanvändning, eftersom oavsiktligt svalg eller infuserad budesonid metaboliseras snabbt i levern.

Atrofi av slemhinnan i lufttrören har inte observerats vid långtidsanvändning.

Lokal antiinflammatorisk effekt

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter såsom hämmad frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierat immunsvär är sannolikt viktiga.

En klinisk studie på astmapatienter som fick inhalerad och oralt budesonid i doser som hade beräknats så att liknande systemisk biotillgänglighet uppnåddes, visade statistiskt signifikanta effekter vid inhalation av budesonid, men inte vid oralt intag av budesonid jämfört med placebo. Därför kan den terapeutiska effekten av vanliga doser av inhalerad budesonid förklaras av dess direkta effekt på luftvägarna.

I en provokationsstudie har förbehandling med budesonid under fyra veckor visat minskad bronkkonstriktion vid såväl omedelbara som sena astmatiska reaktioner.

Insättande av effekt

Efter oral inhalation av en singeldos budesonid med pulverinhalator förbättras lungfunktionen inom några timmar. Efter terapeutisk användning av oralt inhalerad budesonid med pulverinhalator har förbättring av lungfunktionen påvisats inom två dagar efter påbörjad behandling, även om maximal behandlingseffekt kanske uppnås först efter fyra veckor.

Reaktivitet i luftvägarna

Budesonid har också påvisats minska histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

Ansträngningsastma

Inhalationsbehandling med budesonid har effektivt använts för att förebygga ansträngningsastma. Budesonid minskar histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

Tillväxt

I kortvariga studier har en liten och i allmänt övergående minskning i tillväxt observerats, vanligen under det första behandlingsåret. Långsiktiga observationsstudier antyder att barn och ungdomar som behandlats med inhalede kortikosteroider i genomsnitt uppnår sin vuxna mållängd. En studie visade emellertid att barn som hade behandlats med höga doser av inhalerat budesonid med en

pulverinhalator (400 mikrogram per dag) i upp till 6 år utan titrering till den lägsta effektiva dosen var i genomsnitt 1,2 cm kortare som vuxna än de barn som behandlats med placebo under samma period. Se avsnitt 4.4 om titrering till den lägsta effektiva dosen och om övervakning av tillväxten hos barn.

Inverkan på plasmakortisolkoncentration

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.

Pediatrik 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.

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 kruppsymtompoängen eller förkortar sjukhusvistelsen. En inledande dos av budesonid (2 mg) eller placebo gavs följd 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 kruppsymtompoäng 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 kruppsymtompoängen 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 kruppsymtompoängen, utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid 6 timmar var kruppsymtompoängen i gruppen som fick budesonid statistiskt signifikant förbättrad jämfört med placebogruppen och denna förbättring jämfört med placebo var lika tydlig vid 12 och 24 timmar.

Aerosolegenskaper

Tabell 4 Data om aerosolegenskaper för Budesonid Stada administrerat med PARI LC PLUS ¹

Prestandaparameter	Budesonide Stada 0,25 mg/ml suspension för nebulisator		Budesonide Stada 0,5 mg/ml suspension för nebulisator
	spädbarn	barn	vuxen
Total mängd frisatt läkemedel [µg±SD]	44.2±0.3	81.0±0.5	267.8 ± 2.5
Frisättningshastighet [µg/min±SD]	6.5±0.1	12.0±0.1	39.8 ± 0.3
Massa [mg±SD] av finpartiklar <5 µm²	83,0±0,6		166,7 ± 0,4

¹ ansluten till kompressorn PARI Boy SX

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-hydroxiprednisolon, 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.

I en studie med 100 mg ketokonazol taget två gånger dagligen ökade plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerat oralt budesonid (engångsdos av 10 mg) i genomsnitt 7,8-faldigt. Information om denna interaktion saknas för inhalerat budesonid, men markanta ökningar i plasmanivåer kan förväntas.

Pediatrik 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten som observerats i djurstudier med budesonid var relaterad till förstärkt farmakologisk aktivitet.

Budesonid hade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro* och *in vivo* test.

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
Natriumklorid
Polysorbat 80
Citronsyra
Natriumcitrat
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

3 år.

Hållbarhet efter öppnande av aluminiumfoliekuverten: 3 månader.

Hållbarhet efter utspädning av läkemedlet: Blandningen bör användas inom 30 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaras i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

4, 8 eller 12 förseglade aluminiumfoliekuvert packade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 20, 40 eller 60 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Budesonide Stada kan blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För hållbarhet efter utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg/ml: 56666
0,5 mg/ml: 56667

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-11-19
Datum för den senaste förnyelsen: 2023-07-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-08