

1. LEGEMIDLETS NAVN

Budesonid Sandoz 32 mikrogram/dose neseppray, suspensjon

Budesonid Sandoz 64 mikrogram/dose neseppray, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Den avgitte (målte) dosen på 0,05 ml neseppray, suspensjon inneholder 32 mikrogram budesonid.

Den avgitte (målte) dosen på 0,05 ml neseppray, suspensjon inneholder 64 mikrogram budesonid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

0,06 mg kaliumsorbat / 0,05 ml neseppray, suspensjon

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, suspensjon.

Hvit til nesten hvit, homogen suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av og forebygging av symptomer på sesongrelatert og helårs allergisk rhinitt hos voksne og barn eldre enn 6 år.

Behandling av tegn og symptomer på nesepolypper hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til nasal bruk.

Doseringen fastsettes individuelt. Dosen bør titreres til den laveste dosen som ivaretar effektiv kontroll av symptomer.

Varighet i behandlingen med Budesonid bør begrenses til perioden der pasienten er utsatt for allergenet og avhenger av allergentypen og dets egenskaper. Regelmessig bruk er nødvendig for å oppnå full terapeutisk effekt.

Allergisk rhinitt

Startdose

Voksne, ungdom og barn eldre enn 6 år:

Den anbefalte startdosen på 256 mikrogram kan administreres én gang daglig om morgenen eller deles opp i to doser, én om morgenen og én om kvelden.

Budesonid Sandoz 64 mikrogram/dose nesepolypper, suspensjon

2 doser i hvert nesebor én gang daglig om morgenen
eller

1 dose i hvert nesebor om morgenen og om kvelden

Budesonid Sandoz 32 mikrogram/dose nesepolypper, suspensjon

4 doser i hvert nesebor én gang daglig om morgenen
eller

2 doser i hvert nesebor om morgenen og om kvelden

Barn skal behandles under veiledning av en voksen.

Behandling av barn i mer enn 2 måneder i løpet av ett år skal skje i samråd med lege.

Kombinasjonsbehandling kan noen ganger være nødvendig for å behandle allergiske symptomer som påvirker øyet.

Vedlikeholdsdose

Ønsket klinisk effekt oppnås innen ca. 1–2 uker.

Etter hvert bør den laveste dosen som holder pasienten symptomfri velges. Økt effekt kan ikke forventes med en dose høyere enn 256 mikrogram.

Nesepolypper

Symptomatisk behandling av nesepolypper hos voksne:

Anbefalt dose for behandling av nesepolypper er 256 mikrogram. Dosen kan administreres én gang daglig om morgenen eller deles opp i to administrasjoner, én om morgenen og én om kvelden.

Budesonid Sandoz 64 mikrogram/dose nesepolypper, suspensjon

2 doser i hvert nesebor én gang daglig om morgenen
eller

1 dose i hvert nesebor om morgenen og om kvelden

Budesonid Sandoz 32 mikrogram/dose nesepolypper, suspensjon

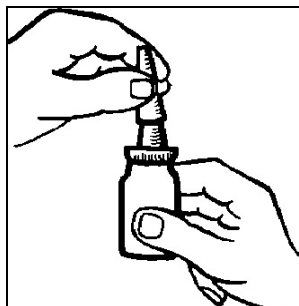
4 doser i hvert nesebor én gang daglig om morgenen
eller

2 doser i hvert nesebor om morgenen og om kvelden

Når ønsket klinisk effekt er oppnådd bør den laveste dosen som holder pasienten symptomfri velges.

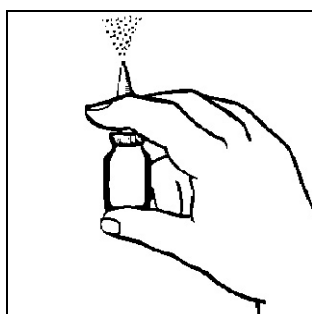
Administrasjonsmåte

1. Puss nesen forsiktig for å rengjøre neseborene, dersom det er nødvendig
2. Rist flasken (figur 1). Ta av beskyttelseshetten.



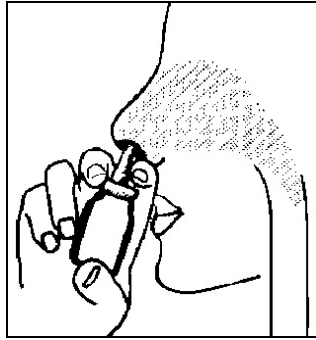
Figur 1.

3. Hold flasken som vist i figur 2. Før du bruker Budesonid Sandoz nesespray første gang, må du klargjøre munnstykket (dvs. fylle det opp med nesespray). Pump munnstykket opp og ned flere ganger (5–10 ganger) og spray ut i luften til du kan se en jevn “sky” av nesespray. Virkningen av en slik klargjøring varer i ca. 24 timer. Hvis det tar lenger tid før neste dose tas, må munnstykket klargjøres (fylles med nesespray) på nytt. Dersom Budesonid Sandoz nesespray brukes med kortere intervaller, er det tilstrekkelig å spraye én gang ut i luften.



Figur 2.

4. Før tuppen av munnstykket inn neseboret som vist i figur 3 og spray én gang (eller flere dersom legen din har bedt deg om det). Spray inn i det andre neseboret på samme måte. Merk: Det er ikke nødvendig å puste inn mens du sprayer.



Figur 3.

5. Tørk av munnstykket med et rent lommetørkle og sett beskyttelseshetten på plass igjen.

6. Oppbevar flasken stående.

Rengjøring av din Budesonid Sandoz nesespray

Plastmunnstykket på Budesonid Sandoz nesespray bør rengjøres regelmessig, samt når nesesprayen ikke kommer ut av munnstykket slik den skal. Dersom dette skjer, skal du først undersøke om munnstykket er fylt med nesespray (se tidligere avsnitt). Dersom pumpen fortsatt ikke fungerer når du har klargjort munnstykket på nytt, skal munnstykket rengjøres i henhold til følgende instruksjoner:

- Ta av plastmunnstykket med et rent lommetørkle, og vask det i varmt – ikke glovarmt – vann.
- Rengjør munnstykket nøye, tørk det, og sett det tilbake på toppen av flasken.
- Prøv aldri å rengjøre munnstykket innvendig ved hjelp av en nål eller en annen skarp gjenstand.
- Etter rengjøring må munnstykket klargjøres (fylles med nesespray) på nytt før det kan brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hemostaseforstyrrelser eller epistakse.
- Oro-nasal og oftalmisk herpesvirusinfeksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risikoen for systemiske effekter, sekundær binyrebarkinsuffisiens (“slowing”) og innvirkning på vekst, er høyere ved samtidig inhalasjonsbehandling eller systemisk behandling med kortikosteroider.

Systemiske effekter av nasale kortikosteroider kan forekomme, særlig der høye doser har vært forskrevet over lengre tid, og også ved tilleggsterapi eller tidligere terapi med kortikoider og på grunn av individuelle faktorer. Sannsynligheten for at disse effektene forekommer er mye lavere enn ved bruk av perorale kortikosteroider, og de kan variere individuelt og for forskjellige kortikosteroidpreparater. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, cushinglignende symptomer, tynnere hud, subkutane hematomer, binyresuppresjon, vekstretardasjon hos barn og

ungdom, redusert bentetthet, katarakt, glaukom og i sjeldnere tilfeller en rekke psykiske eller adferdsmessige effekter, som psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn).

Behandling med doser av nasale kortikosteroider som er høyere enn anbefalt, kan resultere i klinisk signifikant adrenal suppresjon. Dersom det er tegn til at høyere doser enn anbefalt brukes, bør tillegg av systemiske kortikosteroider vurderes i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Glukokortikoider kan øke blodsukkernivået. Dette må tas i betraktning ved forskrivning til pasienter med diabetes.

Ved bakterie- eller soppinfeksjon i nesen bør Budesonid Sandoz nesespray, suspensjon brukes kun dersom samtidig antibakteriell behandling eller antisoppbehandling gjennomføres.

Ved vedvarende langsiktig behandling bør den nasale mucosa undersøkes regelmessig, f.eks. hver sjette måned. Dersom slimhinneatrofi er observert, bør dosen av lokalt administrerte kortikosteroider reduseres.

Nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken av kortikosteroider. Alvorlig nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken, inkludert eliminasjonen, av oralt administrert budesonid, noe som resulterer i økt systemisk tilgjengelighet og redusert eliminasjonskapasitet. Den intravenøse farmakokinetikken av budesonid hos friske frivillige og hos pasienter med levercirrhose, er imidlertid omtrent lik. Det kan være nødvendig å vurdere de potensielle systemiske effektene ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dette har imidlertid begrenset klinisk relevans for budesonid nesespray, siden kun en relativt lav oral mengde blir systemisk tilgjengelig etter nasal administrasjon.

Budesonid nesespray bør ikke brukes av pasienter med epistakse eller pasienter med herpesinfeksjon i munn-, nese- eller øyeregionen.

Budesonid nesespray bør ikke brukes av pasienter etter nese ulcerasjon, nylig utført kirurgisk inngrep eller nasal trauma før fullstendig restitusjon er oppnådd.

Det må sørges for at nesehulen er åpen med tanke på optimal diffusjon av budesonid inn i nesehulen. Pasienten skal rådes til å pusse nesen før hver instillasjon.

Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med aktiv eller latent tuberkulose og hos pasienter med sopp- eller virusinfeksjoner i luftveiene.

Eventuell kontakt med personer som er smittet med tuberkulose, meslinger eller vannkopper, bør tas i betraktning ved oppstart av behandlingen.

Pasienten bør informeres om at full effekt ikke oppnås før behandlingen har pågått i noen dager. Behandling av sesongrelatert rhinitt bør, dersom det er mulig, begynne før pasienten eksponeres for allergenene.

Glukokortikoider kan øke intraokulært trykk. Pasienter som har glaukom eller familiehistorikk med glaukom, bør derfor overvåkes nøye mens de bruker dette legemidlet.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Det er også nødvendig å foreta øyeundersøkelse med tanke på øyeinfeksjoner.

Dette legemidlet inneholder kaliumsorbit og kan forårsake hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt).

Ved samtidig nasal administrering av kortikosteroider hos pasienter som får langsiktig peroral behandling med kortikosteroider, gjelder likevel de nødvendige forholdsreglene ved dosereduksjon av perorale kortikosteroider. Dosen må reduseres svært gradvis, og seponering bør skje under nøye medisinsk overvåking (med tanke på tegn på akutt eller subakutt binyreinsuffisiens) som vedvarer etter at den generelle kortikosteroidbehandlingen er avsluttet.

Pediatrisk populasjon

Langtidseffektene av nasale glukokortikosteroider til barn er ikke fullstendig kjent. Hos barn som bruker glukokortikosteroider over lengre tid, uansett administrasjonsmåte, bør legen følge veksten nøye og veie fordelene ved behandling med glukokortikosteroider opp mot muligheten for veksthemming.

Veksthemming er rapportert hos barn som er blitt behandlet med nasale kortikosteroider i godkjente doser. Det anbefales at høyden til barn som behandles med nasale kortikosteroider over lengre tid, måles regelmessig. Dersom veksten er hemmet, bør behandlingen revurderes med tanke på eventuell dosereduksjon til laveste effektive dose for symptomkontroll. Det bør i tillegg vurderes om barnet skal henvises til en barnelege.

Skifte fra systemisk administrasjonsmåte

Det skal utvises forsiktighet når pasienten skal gå over fra systemisk steroidbehandling til Budesonid Sandoz neseppray, suspensjon, hvis det er grunn til å tro at pasientens binyrefunksjon er nedsatt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke observert interaksjoner mellom budesonid og andre legemidler som brukes for behandling av rhinitt.

Metabolismen av budesonid er primært mediert av CYP3A, en undergruppe av cytokrom P450. Signifikant forhøyet blodnivå av budesonid kan forekomme ved bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. kobicistat-holdige preparater, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og HIV-proteasehemmere som sakinavir, nelfinavir, indinavir,

atazanavir, ritonavir, boceprevir), cyklosporin, etinyløstradiol og troleandomycin, og kan derfor øke den systemiske eksponeringen for budesonid flere ganger. Siden det ikke finnes data som støtter en doseanbefaling, bør disse kombinasjonene unngås. Dersom dette ikke er mulig, bør tidsintervallet mellom de to behandlingene være så langt som mulig, og en dosereduksjon av budesonid kan også vurderes. Ved kortvarig behandling har dette begrenset klinisk signifikans.

Ved langvarig peroral behandling eller inhalasjonsbehandling: Økt plasmakonsentrasjon av budesonid fordi hemmeren reduserer levermetaboliseringen, med risiko for Cushings syndrom eller binyreinsuffisiens. Det anbefales å bruke et kortikosteroid som ikke metaboliseres.

Samtidig administrasjon av cimetidin og budesonid kan medføre en svak økning av budesonidkonsentrasjon i plasma, men dette har imidlertid ikke klinisk signifikans.

Det er observert økt plasmakonsentrasjon og effekt av kortikosteroider hos kvinner som også behandles med østrogener og antikonseptive steroider, men det er ikke observert interaksjoner i forbindelse med budesonid og samtidig inntak av lavdoserte kombinasjonspiller.

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Siden binyrefunksjonen kan bli hemmet, kan stimuleringstester med ACTH for diagnostisering av hypofyseinsuffisiens gi falske resultater (lave verdier).

Betraktninger som må tas ved kombinasjon

med acetylsalisylsyre

Økt blødningsrisiko. Skal tas i betraktning ved analgetiske eller antipyretiske doser (≥ 500 mg per dose og/eller < 3 g per dag).

med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

Økt risiko for ulcerasjon og gastrointestinal blødning.

med fluorokinoloner

Mulig økt risiko for tendinopati eller seneruptur (i enkelte tilfeller), spesielt hos pasienter som får langvarig behandling med kortikosteroider.

med hepariner

Økt blødningsrisiko.

Forholdsregler ved bruk

med perorale antikoagulanter

Glukokortikoider (systemisk og rektal administrasjon): Behandling med kortikosteroider kan påvirke metaboliseringen av antivitamin K og koagulasjonsfaktorer. Blødningsrisiko som er spesifikk for

kortikosteroidbehandling (gastrointestinale slimhinner, vaskulær fragilitet) ved høye doser eller lengre behandlingstid (over 10 dager).

Når kombinasjon er berettiget, skal overvåkingen styrkes: Dersom nødvendig, med antivitamin K, biologisk kontroll på dag 8 og deretter hver 15. dag under og etter avsluttet behandling med kortikosteroid.

med enzyminduserende antikonvulsiva

Redusert plasmakonsentrasjon og redusert effekt av kortikosteroider fordi induktoren øker levermetaboliseringen: Konsekvensene er spesielt viktige hos pasienter med Addisons sykdom som behandles med hydrokortison, samt i tilfeller med transplantasjon.

Klinisk og biologisk overvåking; justering av dosen med kortikosteroid under behandling og etter seponering av induktoren.

med kobimetinib

Økt blødningsrisiko. Klinisk overvåking.

med enzyminduktorer

Redusert plasmakonsentrasjon og redusert effekt av kortikosteroider fordi induktoren øker levermetaboliseringen; Konsekvensene er spesielt viktige hos pasienter med Addisons sykdom som behandles med hydrokortison, samt i tilfeller med transplantasjon.

Klinisk og biologisk overvåking; justering av dosen med kortikosteroid under behandling og etter seponering av induktoren.

med gastrointestinale lokale midler, antacida og adsorbenter

Redusert absorpsjon av budesonid.

Som en forholdsregel bør slike lokale midler eller antacida, tas med et tidsintervall til andre legemidler (minst 2 timer om mulig).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Resultater fra prospektive epidemiologiske studier og rapporter fra hele verden etter markedsføring, indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser etter bruk av inhalert eller intranasalt administrert budesonid tidlig i svangerskapet. Dyrestudier har dokumentert reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for menneske er ikke kjent. Som ved bruk av andre legemidler må man ved administrering av budesonid under graviditet veie fordelene for moren opp mot risikoen for fosteret. Bruken av budesonid bør være så kortvarig som mulig.

Ved kroniske sykdommer som krever behandling under graviditet, kan lett intrauterin veksthemming forekomme. Neonatal binyreinsuffisiens har i enkelte tilfeller vært observert etter høydose kortikosteroidbehandling. En periode med klinisk (vekt, diurese) og biologisk (blodglukose) overvåking av den nyfødte kan være berettiget.

Amming

Budesonid utskilles i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen effekter på det diende barnet ved terapeutiske doser av budesonid (se pkt. 5.2).

Den biologiske eller kliniske innvirkningen ved langsiktig behandling av moren, er imidlertid hittil ikke undersøkt.

Amming er derfor mulig under kortvarig behandling. Ved kronisk behandling bør som en forholdsregel, amming unngås.

Fertilitet

Det er ingen evidens for at intranasalt administrert budesonid påvirker fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Budesonid Sandoz neseppray, suspensjon har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Overføring av pasienter fra systemisk kortikosteroid (peroral eller parenteral) til Budesonid Sandoz neseppray, suspensjon kan avdekke bivirkninger uten innvirkning på nesen, som tidligere ble kontrollert ved hjelp av systemisk terapi som allergisk konjunktivitt eller dermatitt. Disse bør behandles med tilleggsbehandling dersom det er nødvendig.

I sjeldne tilfeller kan tegn og symptomer på systemiske effekter av nasale kortikosteroider forekomme, sannsynligvis avhengig av doser, eksponeringstid, samtidig eller tidligere eksponering for kortikosteroider samt individuell følsomhet.

Bivirkningene er definert med følgende frekvenser:

- svært vanlige ($\geq 1/10$)
- vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkninger presenteres etter frekvenskategori basert på 1) bivirkninger rapportert i kliniske studier eller epidemiologiske studier, hvis dette er tilgjengelig, eller 2) når hyppighet ikke kan anslås, benyttes frekvenskategorien "ikke kjent".

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	umiddelbar eller forsinket overfølsomhetsreaksjon (erytem, urtikaria,

		utslett, kløe, dermatitt, angioødem)
	Sjeldne	anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Sjeldne	tegn og symptomer på systemiske kortikosteroide effekter, inkludert binyresuppresjon og veksthemming hos barn (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	hodepine
Øyesykdommer	Sjeldne	tåkesyn (se også pkt. 4.4), økt intraokulært trykk
	Ikke kjent	glaukom, katarakt (ved langvarig behandling)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	lokale symptomer som irritasjon av den nasale mucosa, mindre blødninger, epistakse (umiddelbart etter administrasjon), tørrhet i neseslimhinnen, orofaryngeal smerte
	Sjeldne	nasale sår, perforasjon i det nasale septum, dysfoni
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	bloduttredelser
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	muskelspasmer
	Sjeldne	osteoporose (ved langvarig behandling)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent	nasal og orofaryngeal candidiasis.

Candida albicans-infeksjoner

Det er beskrevet tilfeller av nasale og faryngeale Candida albicans-infeksjoner under behandling med lokalt administrerte kortikosteroider. I slike tilfeller anbefales det å seponere behandlingen med nasalt administrert kortikosteroid og vurdere å starte med hensiktsmessig behandling.

Systemiske effekter

En gang iblant kan tegn og symptomer på systemiske bivirkninger av glukokortikoid forekomme ved bruk av nasale glukokortikoider (se pkt. 4.4).

Risikoen for latent binyreinsuffisiens etter langvarig administrering bør tas i betraktning (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er rapportert veksthemming hos barn som behandles med intranasale steroider. På grunn av risikoen for veksthemming i den pediatrike populasjonen skal veksten overvåkes som beskrevet i pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering av Budesonid Sandoz nesespray, suspensjon er lite sannsynlig, selv dersom hele innholdet i flasken skulle bli administrert på en gang. Akutt overdosering med budesonid forventes ikke å være klinisk relevant. Administrasjon av doser som er høyere enn anbefalt (se pkt. 4.2) i en lengre periode (flere måneder) kan resultere i bivirkninger.

Langvarig overdosering kan føre til hypofyse/binyre-suppresjon, og over lengre tid til kliniske tegn på hyperkortisisme. Disse symptomene vil forsvinne etter seponering av behandlingen, som bør skje gradvis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Slimhinnesammentrekkende midler og andre nasale midler for lokal bruk, kortikosteroider

ATC-kode: R01AD05

Budesonid er et glukokortikosteroid med sterk lokal anti-inflammatorisk effekt på den nasale mucosa og svake systemiske effekter etter lokal administrasjon.

Nasal instillasjon av budesonid ved nesepolypper reduserer symptomer og polyppvolum, men det er ikke vist at det reduserer behovet for nasal polypektomi eller forebygger tilbakefall av polypper.

Det er vist at kortikosteroider har en lang rekke hemmende virkninger overfor flere celletyper (f.eks. mastceller, eosinofiler, nøytrofiler, makrofager og lymfocytter) og mediatorer (f.eks. histamin, eikosanider, leukotriener og cytokiner) som er involvert i allergimediert inflammasjon. De reduserer også nivået av cytokiner, leukotriener og kjemokiner (f.eks. IL-1 til IL-6, RANTES, TNF- α , IFN- γ og GM-CSF) som utsondres av inflammatoriske celler. Budesonid binder seg til glukokortikoide reseptorer og danner et kompleks som virker som en transkripsjonsfaktor ved enten å nedregulere proinflammatoriske mediatorer eller oppregulere antiinflammatoriske mediatorer. Det antas å være ca. 10-100 steroidresponderende gener i hver celle.

Pediatrisk populasjon

Klinisk effekt

Den terapeutiske effekten av budesonid nesespray er evaluert hos flere tusen voksne og barn. De fleste studiene ble utført med leverte intranasale doser på 32 til 256 mikrogram budesonid én gang daglig.

Eksempler på representative studier som evaluerer bruken av budesonid til behandling av barn med sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt er gitt nedenfor. Den viktigste effektvariabelen var den kombinerte score for nasalsymptomer (CNSS), som er summen av de enkelte scores for nasalsymptomer for tre nasalsymptomer (nesetetthet, rennende nese og nysing, hvert symptom vurdert på en skala fra 0–3).

Sesongrelatert allergisk rhinitt

En 2-ukers randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie evaluerte effekten og sikkerheten av budesonid nesep spray 16, 32 og 64 mikrogram én gang daglig hos 400 barn (i alderen 2 til 5 år) med allergisk rhinitt (sesongrelatert og helårlig). Det var en markert reduksjon fra baseline CNSS i alle behandlingsgruppene, inkludert placebogruppen. Forskjellen i behandling mellom budesonid nesep spray 64 mikrogram og placebo var ikke statistisk signifikant.

Helårlig allergisk rhinitt

En 6-ukers randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie evaluerte effekten og sikkerheten av budesonid nesep spray 128 mikrogram én gang daglig hos 202 barn (i alderen 6 til 16 år) med helårlig allergisk rhinitt. Primære effektvariabler var CNSS og verdien av målinger av PNIF (peak nasal inspiratory flow). Budesonid nesep spray forbedret CNSS og PNIF signifikant mer enn placebo. Innsetting av effekt for budesonid nesep spray var 12 timer etter første dose for CNSS og 48 timer for PNIF.

Klinisk sikkerhet

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert vekststudie fikk 229 prepubertale barn i alderen 4 til 8 år 64 mikrogram budesonid nesep spray én gang daglig eller placebo i 12 måneder etter en 6-måneders baseline-periode. I denne studien var veksthastigheten den samme mellom gruppene som fikk budesonid nesep spray og placebo etter 12 måneders behandling: gjennomsnittsforskjellen i veksthastigheten (placebo – budesonid nesep spray) var 0,27 cm/år (95 % konfidensintervall: –0,07 til 0,62).

Påvirkning på kortisolkonsentrasjon i plasma:

I anbefalte doser forårsaker budesonid nesep spray ikke klinisk relevante endringer i basale kortisolkonsentrasjoner i plasma eller ACTH-stimulering. Hos friske frivillige ble det sett en doseavhengig suppresjon av kortisolnivåer i plasma og urin etter korttidsbehandling med budesonid nesep spray.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nasal administrasjon av budesonid ved sesongrelatert og kronisk rhinitt medfører ikke bare absorpsjon gjennom neseslimhinnen (den nasale mucosa), men også gastrointestinal absorpsjon av virkestoffet, siden virkestoffet svelges ved økt produksjon av slim i nesen. Delen som svelges medfører svært lavt plasmanivå på grunn av den høye førstepassasje-effekten til budesonid.

Systemisk tilgjengelighet av budesonid fra budesonid nesep spray, med referanse til målt dose, er 33 %. Hos voksne er maksimal plasmakonsentrasjon etter administrasjon av 256 mikrogram budesonid fra

budesonid neseppray 0,64 nmol/l som oppnås i løpet av 0,7 timer. Arealet under kurven (AUC) etter administrasjon av 256 mikrogram budesonid fra budesonid neseppray er 2,7 nmol*t/l hos voksne.

Distribusjon

Budesonid har et distribusjonsvolum på ca. 3 l/kg. Proteinbindingen er gjennomsnittlig 85–90 %.

Biotransformasjon

Budesonid gjennomgår en utstrakt (~90 %) biotransformasjon ved første-passasje gjennom leveren til metabolitter med lav glukokortikoid aktivitet. Den glukokortikosteroide aktiviteten av de viktigste metabolittene, 6β-hydroksybudesonid og 16α-hydroksyprednisolon er mindre enn 1 % av budesonids aktivitet. Metabolismen av budesonid er primært mediert av CYP3A, en undergruppe av cytokrom P450. Budesonid gjennomgår ikke lokal metabolsk inaktivering i nesen.

Eliminasjon

Metabolittene skilles ut som de er eller i konjugert form, hovedsakelig gjennom nyrene. Det er ikke påvist uendret budesonid i urinen. Budesonid har en høy systemisk clearance (ca. 1,2 l/min), og halveringstiden i plasma etter intravenøs administrasjon er gjennomsnittlig 2–3 timer hos voksne og 1,5 time hos barn.

Linearitet

Budesonids kinetikk er doseproporsjonal ved klinisk relevante doser.

Pediatrisk populasjon

Budesonid har en systemisk clearance på ca. 0,5 l/min hos 4–6 år gamle astmatiske barn. Barn har en clearance som er ca. 50 % større enn hos voksne, målt pr. kg kroppsvekt. Terminal halveringstid for budesonid etter inhalasjon er ca. 2,3 timer hos astmatiske barn. Det er omtrent det samme som hos friske voksne. Arealet under kurven (AUC) etter administrasjon av 256 mikrogram budesonid fra budesonid neseppray er 5,5 nmol*t/l hos barn, og det tyder på en høyere systemisk eksponering av glukokortikosteroider hos barn enn hos voksne. Ved klinisk relevante doser er farmakokinetikken for budesonid doseproporsjonal, og plasmaeksponering er korrelert til pasientens vekt. Derfor skal dette tas med i vurderingen ved fastsettingen av pediatriske doser.

Spesielle populasjoner (amming)

Vedlikeholdsbehandling med inhalert budesonid (200 eller 400 mikrogram 2 ganger daglig) hos astmatiske kvinner som ammer, gir ubetydelig systemisk eksponering av budesonid hos barn som ammes. I en farmakokinetisk studie var den estimerte daglige dosen hos barnet 0,3 % av morens daglige dose ved begge dosenivåer, og gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon hos barnet ble estimert til 1/600 av morens plasmakonsentrasjon, forutsatt fullstendig peroral biotilgjengelighet hos barnet. Alle plasmaprøvene fra barna hadde en budesonidkonsentrasjon som var under grensen for kvantifisering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Pre-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for menneske ved terapeutiske doser basert på studier av kronisk toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet.

Det er vist at peroralt inntak av budesonid øker insidensen av levertumorer hos hannrotter ved doser på 25 mikrogram/kg/dag. Disse effektene ble også observert i en langvarig oppfølgingsstudie med andre kortikosteroider (prednisolon og triamcinolonacetonid), og betraktes derfor som klasseeffekter av kortikosteroider.

Glukokortikosteroider, deriblant budesonid, har forårsaket teratogene effekter hos dyr, inkludert ganespalte og skjelettmisdannelser. Det anses som usannsynlig at lignende effekter vil opptre hos mennesker ved terapeutiske doser.

Budesonid hadde ingen effekt på fertilitet hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Oppløselig cellulose (Mikrokrystallinsk cellulose og karboksymetylcellulosenatrium (89:11, w/w))
Polysorbat 80
Kaliumsorbat E 202
Glukose, vannfri
Dinatriumedetat
Saltsyre, konsentrert
Askorbinsyre, E 300
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder
Etter åpning: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget flaske av type-III glass utstyrt med dosepumpe av plast og neseapplikator av polypropylen.
Pakningsstørrelser: 1 x 120 doser (1 x 10 ml), 3 x 120 doser (3 x 10 ml), 10 x 120 doser (10 x 10 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

32 mikrog: MT-nr. 06-4631
64 mikrog: MT-nr. 06-4632

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.10.2009
Dato for siste fornyelse: 30.01.2011

10. OPPDATERINGSDATO

13.12.2024