

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis, inhalatiepoeder.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: Budesonide 200 microgram.

Een afgegeven dosis bevat 200 microgram budesonide.

#### Hulpstof met bekend effect:

10,7 mg lactosemonohydraat/afgegeven dosis.

De afgegeven dosis is de dosis die na passage door het mondstuk voor de patiënt beschikbaar is.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Regelmatige behandeling van persisterend astma.

Opmerking: het is niet de bedoeling dat budesonide wordt gebruikt voor de verlichting van acuut astma.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Als een patiënt van een ander inhalatiesysteem naar Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis overstapt, moet de dosis opnieuw op individuele basis worden ingesteld. Er dient rekening te worden gehouden met het geneesmiddel, het doseringsschema en de wijze waarop het geneesmiddel wordt toegediend.

Patiënten die niet eerder corticosteroïden gebruikten en patiënten die eerder behandeld zijn met inhalatiecorticosteroïden:

##### Volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen/adolescenten ouder dan 12 jaar:

Aanbevolen aanvangsdosis: 200 - 400 microgram één- of tweemaal daags.

Maximaal aanbevolen dosis: 800 microgram tweemaal daags.

##### *Pediatrische patiënten*

##### Kinderen van 6 tot 12 jaar:

Aanbevolen aanvangsdosis: 200 microgram tweemaal of 200 - 400 microgram

Maximaal aanbevolen dosis: éénmaal daags.  
400 microgram tweemaal daags.

Kinderen jonger dan 6 jaar:

Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar vanwege onvoldoende veiligheids- en effectiviteitsgegevens.

Opmerking: voor de doses van 400 microgram is een sterkte van 400 microgram beschikbaar.

De dosis dient te worden afgestemd op de behoeften van de individuele patiënt, de ernst van de ziekte en de klinische respons. De dosis dient te worden aangepast totdat de astma onder controle is en vervolgens dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering waarbij de astma onder controle is.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen ouder dan 12 jaar: 200 - 1600 microgram per dag.

Kinderen van 6 tot 12 jaar: 200 - 800 microgram per dag.

Tweemaal daags doseren dient te worden gebruikt bij kinderen en volwassenen (inclusief ouderen) wanneer de behandeling wordt gestart, tijdens perioden van ernstige astma en wanneer orale glucocorticosteroiden worden verminderd of beëindigd.

Eénmaal daags doseren tot 800 microgram kan worden toegepast bij volwassenen (inclusief ouderen) en kinderen/adolescenten ouder dan 12 jaar met mild tot matig astma, die reeds onder controle is met inhalatieglucocorticosteroiden (ofwel budesonide of beclometason dipropionaat) die tweemaal daags worden toegediend.

Eénmaal daags doseren tot 400 microgram kan worden toegepast bij kinderen van 6 tot 12 jaar met mild tot matig astma, die reeds onder controle is met inhalatieglucocorticosteroiden (ofwel budesonide of beclometason dipropionaat) die tweemaal daags worden toegediend.

Wanneer een patiënt wordt overgezet van tweemaal daags doseren naar éénmaal daags doseren, dient dit met een equivalente totale dagdosis (rekening houdend met het werkzame bestanddeel en de wijze van toediening) te gebeuren. Deze dosis dient vervolgens te worden verminderd tot de minimale dosis die nodig is om de astma effectief onder controle te houden. Het éénmaal daagse schema kan alleen worden overwogen wanneer de astmasymptomen onder controle zijn.

In geval van éénmaal daags doseren dient deze dosis in de avond te worden toegediend.

Bij achteruitgang van de astmacontrole (herkenbaar aan b.v. persisterende respiratoire symptomen, verhoogd gebruik van een kortwerkend bronchusverwijder) dient de dosis inhalatiecorticosteroid te worden verhoogd. Patiënten die een éénmaal daagse dosis gebruiken, moeten worden geadviseerd hun dosis inhalatiecorticosteroid te verdubbelen, zodanig dat een éénmaal daagse dosis tweemaal daags wordt toegediend. Bij elke verslechtering van de astmacontrole dient de patiënt zo spoedig mogelijk een arts te raadplegen.

Een kortwerkend bronchusverwijder (inhalatie bèta-2-agonist) dient te allen tijde beschikbaar te zijn voor verlichting van acute astmasymptomen.

Astma

Het gebruik van Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis kan orale glucocorticosteroiden vervangen of de dosis aanzienlijk verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer

overgeschakeld wordt op Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis dient de patiënt in een relatief stabiele fase te verkeren. Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis wordt dan in een hoge dosis gedurende ongeveer 10 dagen aan de bestaande medicatie van orale corticosteroïden toegevoegd.

Daarna kan worden begonnen met de geleidelijke verlaging van de orale dosis corticosteroïd (met bijvoorbeeld elke maand 2,5 mg prednisolon of het equivalent daarvan) tot het laagst mogelijke niveau. In veel gevallen is het mogelijk om het orale corticosteroïd volledig door Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis te vervangen. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroïden, zie rubriek 4.4.

#### Wijze en duur van de behandeling:

Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis is bedoeld voor langdurige behandeling. Het dient regelmatig te worden geïnhaleerd volgens het aanbevolen schema zelfs wanneer de patiënt niet symptomatisch is.

De verbetering van astmacontrole kan optreden binnen 24 uur, maar pas na een aanvullende behandelingsperiode van 1 - 2 weken wordt een maximaal resultaat bereikt.

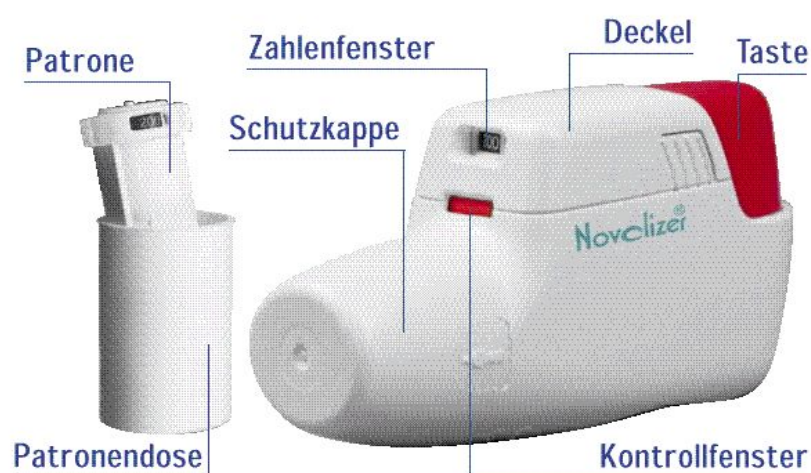
#### Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Om ervoor te zorgen dat de werkzame stof de bronchiale mucosa optimaal bereikt, moet de patiënt gelijkmatig, diep inhaleren en zo snel als mogelijk (tot de maximale inhalatie). Een duidelijk hoorbare klik en een kleurverandering in het controlevenster van groen naar rood geeft aan dat de inhalatie correct wordt uitgevoerd. Als de hoorbare klik niet wordt gehoord en als er geen kleurverandering in het controlevenster plaats vindt, moet de inhalatie worden herhaald. Het doseermechanisme blijft gesloten tot de inhalatie correct wordt uitgevoerd.

Om de kans op een mogelijk Candida infectie en heesheid te verminderen wordt aanbevolen om de inhalatie uit te voeren vóór de maaltijd en na elke inhalatie de mond te spoelen met water of de tanden te poetsen.

Gebruik en bediening van de poederinhalator (= Novolizer)



#### Navulling

1. Druk de geribbelde oppervlakken aan beide zijden van het deksel zachtjes samen, schuif het deksel naar voren en til dit op.

2. Verwijder de beschermende aluminiumfolie van de patroonhuls en neem de nieuwe patroon uit de huls.
3. Plaats de patroon in de poederinhalator (=Novolizer) met de dosisteller naar het mondstuk gericht.
4. Zet het deksel weer van bovenaf terug in de zijgeleiders en duw hem gelijkmatig in de richting van de drukknop tot hij op zijn plaats klikt. De patroon kan in de poederinhalator (=Novolizer) blijven tot hij opgebruikt is, of tot 6 maanden na plaatsing.

Let op: de patronen van Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis mogen alleen worden gebruikt in de Novolizer poederinhalator.

#### Gebruik

1. Houd de poederinhalator (=Novolizer) tijdens het gebruik altijd horizontaal. Verwijder eerst de beschermdop.
2. Druk de gekleurde drukknop helemaal naar beneden. U hoort een luide dubbele klik en de kleur van het controlevenster (het onderste) verandert van rood naar groen. Laat de gekleurde drukknop weer los. De kleur groen in het venster geeft aan dat de poederinhalator (=Novolizer) gereed is voor gebruik.
3. Adem zo diep mogelijk uit (maar niet in de poederinhalator).
4. Plaats de lippen rond het mondstuk. Adem het poeder langzaam, diep en zo snel mogelijk in (tot de maximale inademing). Tijdens de inademing moet u een luide klik horen, die aangeeft dat de inhalatie correct wordt uitgevoerd. Houd de adem enkele seconden in en ga dan door met normaal ademen.

Let op: als de patiënt meer dan 1 inhalatie per keer moet nemen, dienen stap 2-4 te worden herhaald.

5. Plaats de beschermdop weer op het mondstuk - de doseringsprocedure is nu voltooid.
6. Het getal in het bovenste venster geeft een indicatie van het aantal resterende inhalaties.

Let op: De gekleurde drukknop mag alleen vlak voor de inhalatie worden ingedrukt.

Abusievelijk twee keer inhaleren is niet mogelijk met de poederinhalator (=Novolizer). Het klikgeluid en de kleur in het controlevenster geven aan dat de inhalatie correct wordt uitgevoerd. Als de kleur van het controlevenster niet verandert, moet de inhalatie worden herhaald. Als de patiënt er na verscheidene pogingen niet in slaagt de inhalatie correct uit te voeren, moet hij/zij een arts raadplegen.

#### Reiniging

De poederinhalator (=Novolizer) dient regelmatig te worden gereinigd, maar ten minste bij elke keer dat de patroon wordt vervangen. In de bijgevoegde bijsluiters staan instructies voor de reiniging van de poederinhalator (=Novolizer).

Let op: Om ervoor te zorgen dat de inhalator correct wordt toegepast, moeten patiënten gedetailleerde instructies krijgen met betrekking tot het gebruik van het apparaat. Kinderen mogen dit product alleen gebruiken onder toezicht van een volwassene.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof budesonide of voor de hulpstof lactosemonohydraat (dit bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Budesonide is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute dyspnoe of status astmaticus. Deze aandoeningen dienen op de gebruikelijke wijze te worden behandeld.

Bij behandeling van acute exacerbaties van astma en astmasymptomen kan een verhoging van de dosis budesonide nodig zijn. De patiënt dient te worden geadviseerd een kortwerkend

bronchusverwijder te gebruiken als rescue medicatie ter verlichting van de acute astmasymptomen.

Bij patiënten met zowel actieve als latente pulmonaire tuberculose is observatie en speciale zorg nodig. Patiënten met actieve pulmonaire tuberculose mogen budesonide alleen gebruiken als zij tegelijkertijd worden behandeld met effectieve tuberculostatica.

Evenzo hebben patiënten met schimmel-, virale of andere infecties van de luchtwegen nauwgezette controle en speciale zorg nodig. Zij mogen budesonide alleen gebruiken als zij een adequate behandeling krijgen voor zulke infecties.

Patiënten die er herhaaldelijk niet in slagen correct te inhaleren, dienen hun arts te raadplegen.

Evenals bij behandeling met andere glucocorticosteroïden kan behandeling met budesonide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie leiden tot een verminderde eliminatiesnelheid en een toename van de systemische beschikbaarheid. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van systemische effecten. Daarom dient de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as van deze patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, vooral bij doseringen hoger dan de aanbevolen doses, kan resulteren in een klinisch significante onderdrukking van de bijnier. Deze patiënten kunnen tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie vertonen bij blootstelling aan ernstige stress. Additionele ondersteuning met systemische corticosteroïden moet worden overwogen tijdens perioden van stress of een operatie.

Systemische effecten kunnen met alle inhalatiecorticosteroïden optreden, vooral bij hoge doses voorgeschreven voor langdurige perioden. De kans dat deze effecten met inhalatiecorticosteroïden optreden is veel kleiner dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten omvatten: het syndroom van Cushing, kenmerken van Cushing, onderdrukking van de bijnier, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, vermindering van de botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en meer zelden psychische stoornissen en gedragswijzigingen van veranderlijke aard zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressiviteit (vooral bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de dosis inhalatiecorticosteroïd verlaagd wordt tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering waarbij de astma onder controle is.

Bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden werden visuele stoornissen gerapporteerd. Indien een patiënt zich meldt met symptomen zoals wazig zicht of andere visuele stoornissen, dient hij naar een oogarts doorverwezen te worden om de mogelijke oorzaken ervan te laten evalueren. Deze oorzaken kunnen cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen zoals centraal sereuze chorioretinopathie (CSCR) die bij het gebruik van systemische en topische corticosteroïden gerapporteerd werden, omvatten.

Gelijktijdige behandeling met ketoconazol, HIV protease remmers of andere krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling met geïnhaleerde corticosteroïden kunnen orale Candida-infecties optreden. Het kan nodig zijn om deze infecties met geschikte antimicrobiële middelen te behandelen en bij sommige patiënten kan het nodig zijn om de behandeling te stoppen (zie tevens rubriek 4.2).

Zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, wat zich kan uiten in een piepende ademhaling onmiddellijk na de dosering. Indien dit gebeurt, dient de behandeling met geïnhaleerd budesonide onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt dient te worden onderzocht en indien nodig een andere behandeling te krijgen.

Bij langdurige behandeling van kinderen met inhalatiecorticosteroiden, verdient het aanbeveling de lichaamslengte regelmatig te controleren. Indien de groei vertraagd is, dient de behandeling opnieuw geëvalueerd te worden met het doel de dosis inhalatiecorticosteroid te verlagen, indien mogelijk naar de laagste dosis die effectieve controle geeft over de astma. De voordelen van de behandeling met corticosteroiden en het mogelijke risico op groeiremming moeten zorgvuldig worden afgewogen. Bovendien moet worden overwogen de patiënt door te sturen naar een kinderarts voor longziekten.

Voorzorgsmaatregelen voor patiënten die niet eerder behandeld zijn met corticosteroiden:

Wanneer budesonide zoals voorgeschreven regelmatig wordt gebruikt, dienen patiënten die nooit eerder of slechts incidenteel een kortdurende behandeling met corticosteroiden hebben gehad, na ongeveer 1 - 2 weken een verbetering van de ademhaling te bemerken. Extreme slijmophoping en ontstekingsprocessen kunnen de luchtwegen echter dermate verstopen dat budesonide lokaal geen optimaal therapeutisch effect heeft. In dergelijke gevallen dient de inhalatiebehandeling met budesonide in het begin te worden aangevuld met systemische corticosteroiden. De inhalatiedoses worden voortgezet nadat de doses van de systemische corticosteroiden geleidelijk zijn afgebouwd.

Voorzorgsmaatregelen voor patiënten die overstappen van systemische corticosteroiden op inhalatietherapie:

Patiënten die een behandeling met systemische corticosteroiden krijgen moeten op Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis worden overgezet wanneer hun symptomen onder controle zijn. Bij deze patiënten, die vaak een verminderde bijnierschorsfunctie hebben, mag de systemische behandeling met corticosteroiden niet abrupt worden gestopt. In de beginfase van de overschakeling moet een hoge dosis Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis gedurende ongeveer 7 tot 10 dagen naast de systemische corticosteroiden worden gegeven. Daarna kan de dagelijkse dosis van het systemische corticosteroid, afhankelijk van de respons van de patiënt en afhankelijk van de oorspronkelijke dosis van het systemische corticosteroid, geleidelijk worden verminderd (b.v. 1 mg prednisolon of het equivalent elke week; of 2,5 mg prednisolon of het equivalent elke maand). Het orale corticosteroid dient te worden verlaagd tot het laagst mogelijke niveau en mogelijk kan het orale corticosteroid geheel worden vervangen door geïnhaleerd budesonide.

In de eerste paar maanden waarin de patiënt overstapt van systemische toediening van corticosteroiden op inhalatiebehandeling, kan het nodig zijn de systemische toediening van corticosteroiden tijdens perioden van stress of in noodsituaties (bijv. ernstige infecties, letsels, operaties) te hervatten. Dit geldt ook voor patiënten die langdurig zijn behandeld met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden. Zij kunnen tevens een verminderde functie van de bijnierschors hebben en mogelijk is extra behandeling met systemische corticosteroiden nodig tijdens perioden van stress.

Herstel van een verminderde bijnierfunctie kan enige tijd duren. De functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Tijdens het afbouwen van systemische corticosteroiden kan de patiënt een gevoel van onwelbevinden ervaren, ondanks een stabiele of zelfs verbeterde longfunctie. De patiënt moet worden gestimuleerd door te gaan met de inhalatie van budesonide en beëindiging van orale corticosteroiden tenzij klinische symptomen optreden die wijzen op een mogelijke bijnierinsufficiëntie.

Nadat de patiënt is overgezet op inhalatietherapie kunnen zich symptomen manifesteren die door de eerdere systemische behandeling met glucocorticosteroiden werden onderdrukt, zoals allergische rhinitis, allergisch eczeem, spier- en gewrichtspijn. Deze symptomen dienen door gelijktijdige toediening van geschikte geneesmiddelen te worden behandeld.

Inhalatie van budesonide mag niet abrupt worden gestopt.

Toename van klinische symptomen als gevolg van acute luchtweginfecties: ·

Wanneer de klinische symptomen door een acute luchtweginfectie verergeren, dient behandeling met geschikte antibiotica te worden overwogen. De dosis budesonide kan naar behoefte bijgesteld worden en in bepaalde situaties kan systemische behandeling met glucocorticosteroiden geïndiceerd zijn.

Wanneer er binnen 14 dagen van de behandeling geen verbetering van de verschijnselen wordt waargenomen of de astma niet onder controle is, moet medische hulp worden gezocht teneinde de dosis aan te passen of de juiste inhalatieprocedure uit te leggen.

Voorzorgsmaatregelen bij het overzetten van patiënten van Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis naar Novolizer Budesonide 400 microgram/dosis:

Patiënten die geen flow rate van meer dan 60 l/min kunnen produceren en kinderen moeten nauwgezet worden gecontroleerd wanneer zij een behandeling met dezelfde dosis beginnen maar worden omgezet van Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis naar Novolizer Budesonide 400 microgram/dosis.

Lactose kan melkeiwit bevatten. De hoeveelheid lactose in Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis veroorzaakt gewoonlijk geen problemen bij lactose-intolerante personen.

Bij patiënten met een uitgesproken enzymdeficiëntie is echter, na inhalatie van poeder dat lactose bevat, zeer zelden lactose-intolerantie gemeld.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats via CYP3A4. Daarom kunnen remmers van dit enzym, bijv. ketoconazol, itraconazol, HIV protease remmers en producten die cobicitat bevatten, de systemische blootstelling aan budesonide verschillende malen verhogen, zie rubriek 4.4. Omdat gegevens over aanbevolen doseringen ontbreken, dient deze combinatie te worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op bijwerkingen van systemische corticosteroiden. In dat geval moeten de patiënten zorgvuldig opgevolgd worden op bijwerkingen van systemische corticosteroiden. Indien dit niet mogelijk is dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een verlaging van de budesonide-dosering kan worden overwogen.

Beperkte gegevens over deze interactie van hoog-gedoseerd budesonide duiden er op dat een aanzienlijke toename in plasmaspiegels (gemiddeld viervoudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags tegelijk met geïnhaleerd budesonide (enkelvoudige dosis van 1000 µg) wordt toegediend.

Bij vrouwen die tevens worden behandeld met oestrogenen en anticonceptie steroïden zijn verhoogde plasmaconcentraties en versterkte effecten van corticosteroiden waargenomen, maar bij gelijktijdige inname van laag-gedoseerde orale anticonceptie en gebruik van budesonide is geen effect waargenomen.

De ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie kan een foutief resultaat (lage waarden) geven omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De meeste resultaten uit prospectieve epidemiologische studies en wereldwijde post-marketing gegevens konden een verhoogd risico van nadelige effecten voor de foetus en het

pasgeboren kind niet aantonen na het gebruik van geïnhaleerd budesonide tijdens de zwangerschap. Het is belangrijk voor zowel foetus en moeder om een adequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap te onderhouden. Zoals bij andere geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap worden toegediend, moet het voordeel van toediening van budesonide voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus.

#### Borstvoeding

Budesonide gaat over in de moedermelk. Bij therapeutische doses worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis kan tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven leidt tot verwaarloosbare systemische blootstelling van de baby's die borstvoeding krijgen aan budesonide.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dagelijkse dosis voor baby's 0,3% van de dagelijkse maternale dosis voor beide doseringen, en de gemiddelde plasmaconcentratie in baby's werd geschat op 1/600 van de concentraties die in matернаal plasma worden gevonden, uitgaande van complete orale biologische beschikbaarheid bij baby's. De budesonide-concentraties in plasma monsters van baby's waren allen onder de kwantificeringsgrens.

Gebaseerd op de gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide binnen het therapeutische doseergebied na nasale, geïnhaleerde, orale of rectale toediening lineaire PK eigenschappen heeft, wordt verwacht dat, bij therapeutische doses budesonide, de blootstelling voor het kind dat borstvoeding krijgt laag is.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Budesonide heeft geen invloed op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De onderstaande bijwerkingen zijn gerangschikt per orgaansysteem en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); onbekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel met bijwerkingen per orgaansysteem en frequentie.

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties inclusief: Angioneurotisch oedeem Anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zelden	Kenmerken en verschijnselen van systemische corticosteroïd effecten inclusief: Bijniersuppressie en Groeiachterstand*
Psychische stoornissen	Soms	Depressie Angst
	Zelden	Rusteloosheid



		Nervositeit Gedragsverandering (vooral bij kinderen)
	Onbekend	Slaapstoornissen Psychomotorische hyperactiviteit Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor
Oogaandoeningen	Soms	Cataract Wazig zicht (zie ook rubriek 4.4)
	Onbekend	Glaucoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Heesheid Hoesten Keelirritatie
	Zelden	Bronchospasmen Dysfonie Heesheid**
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Orale mucosale irritatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Urticaria Uitslag Dermatitis Pruritus Erytheem Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierspasmen
	Zeer zelden	Verminderde botdichtheid

\* Zie Pediatrische populatie, hieronder

\*\* zelden bij kinderen

Af en toe kunnen tekenen of symptomen van systemische glucocorticoïdbijwerkingen optreden met geïnhaleerde glucocorticoïden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, blootstellingstijd, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan corticosteroiden en individuele gevoeligheid.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klinische studies met 13.119 patiënten met geïnhaleerd budesonide en 7278 patiënten met placebo werden samengevoegd. De frequentie van angst was 0,52% bij geïnhaleerd budesonide en 0,63% bij placebo; die van depressie was 0,67% bij geïnhaleerd budesonide en 1,15% bij placebo.

In placebogecontroleerde studies werd cataract ook soms gemeld in de placebogroep.

Vaak kunnen milde irritaties van de slijmvliezen optreden, gepaard gaand met irritatie van de keel, heesheid en hoest.

De vatbaarheid voor infecties kan toenemen. Het vermogen tot aanpassing aan stresssituaties kan verminderd zijn.

Er bestaat een verhoogd risico van pneumonie bij patiënten met nieuw gediagnostiseerd COPD die beginnen met de behandeling met geïnhaleerde corticosteroiden. Een gewogen beoordeling van 8 verzamelde klinische studies met 4643 COPD patiënten die waren behandeld met budesonide en 3643 patiënten die gerandomiseerd waren voor een andere behandeling van met geïnhaleerde corticosteroiden liet echter geen verhoogd risico van pneumonie zien. De resultaten van de eerste 7 van deze 8 onderzoeken zijn als meta-analyse gepubliceerd.

Lactosemonohydraat bevat kleine hoeveelheden melkeiwit en kan daarom allergische reacties veroorzaken.

#### Pediatrische populatie

Vanwege het risico bij de pediatrische populatie van groeiachterstand, moet de groei worden gevolgd zoals beschreven in rubriek 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden in België via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel Madou. Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

Naar verwachting geeft een acute overdosis van Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis, zelfs van overmatige doses, geen klinische problemen.

Op lange termijn kan atrofie van de bijnierschors optreden. De bekende effecten van glucocorticosteroiden, zoals verhoogde kans op infecties, kunnen optreden. Het vermogen om met stress om te gaan kan verminderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalantia; glucocorticoïd; ATC code: R03BA02

Budesonide is een synthetisch glucocorticoïd. Na orale inhalatie heeft het een lokaal anti-inflammatoir effect op de bronchiale mucosa.

Budesonide penetreert het cellulaire membraan en bindt aan een cytoplasmatisch receptor eiwit. Dit complex dringt de nucleus binnen en induceert daar de biosynthese van bepaalde eiwitten, zoals macrocortin (lipocortin). De hormoonachtige effecten treden op na een zekere latentie tijd (30-60 min) en resulteren in een inhibitie van fosfolipase A2. Het is ook mogelijk dat therapeutisch effectieve doses Budesonide (zoals andere anti-inflammatoire glucocorticoïden) cytokine-geïnduceerde COX-2 expressie onderdrukken.

Klinisch leidt het anti-inflammatoir effect bijvoorbeeld tot verbetering van de symptomen, zoals dyspneu. De overgevoeligheid van de bronchiale tractus op exogene prikkels wordt minder.

#### Klinische veiligheid

##### Groei

Een initiële kleine, maar over het algemeen voorbijgaande groeivertraging, die meestal optreedt binnen het eerste jaar van behandeling, is waargenomen in kortetermijnstudies.

Langetermijnstudies suggereren dat kinderen en adolescenten die met geïnhaleerd budesonide worden behandeld doorgaans hun volwassen streeflengte bereiken. In één onderzoek waarin de dosering van budesonide niet was getitreerd naar de laagst mogelijke werkzame dosis en kinderen werden behandeld met een hoge dosis geïnhaleerde budesonide (400 microgram per dag) gedurende 6 jaar, werden kinderen als volwassenen echter gemiddeld 1,2 cm minder

groot dan kinderen die gedurende dezelfde periode met de placebo werden behandeld. Zie rubriek 4.4 over titratie tot de laagste mogelijke werkzame dosis en het monitoren van de groei bij kinderen.

#### Pediatrische patiënten

Spleetlamponderzoek werd uitgevoerd bij 157 kinderen (5-16 jaar oud), behandeld met een gemiddelde dagelijkse dosis van 504 µg gedurende 3-6 jaar. De bevindingen werden vergeleken met 111 astmatische leeftijdsgenoten. Geïnhaleerd budesonide werd niet geassocieerd met een toename van posterior subcapsulair cataract.

#### Invloed op de plasmacortisolconcentratie

Onderzoek met geïnhaleerd budesonide bij gezonde vrijwilligers heeft een dosis-gerelateerde effect op de plasmacortisolspiegel en de concentratie cortisol in de urine aangetoond. Bij de aanbevolen doseringen, veroorzaakt geïnhaleerd budesonide aanzienlijk minder effect op de bijnierschorsfunctie dan prednison 10 mg, zoals aangetoond in ACTH testen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Piekplasmaspiegels worden ongeveer 30 minuten na inhalatie bereikt.

Systemische biologische beschikbaarheid na inhalatie is maximaal 37% en na inhalatie van een enkele dosis van 1600 microgram is de concentratie in humaan plasma 0,63 nmol/l.

De 'trigger'-drempelwaarde van de poederinhalator (=Novolizer) die moet worden overwonnen voor een geslaagde inhalatie, ligt bij een inspiratoire flow door de inhalator van ten minste 35-50 l/min. Bij flowsnelheden van 60 liter/min en hoger is aangetoond dat de doses bij overschakeling van Novolizer Budesonide 200 microgram/dosis naar Novolizer Budesonide 400 mcg/dosis lineair zijn.

De dosis van fijne deeltjes (deeltjes < 5µm) die in vitro in het klinisch relevante bereik wordt gemeten, is ongeveer 30–50% van de nominale dosis. Bij gezonde proefpersonen komt ongeveer 20–30% van de toegediende dosis budesonide, op basis van de aangegeven dosis, in de longen terecht. Het restant slaat neer in mond, neus en keel en een groot deel hiervan wordt ingeslikt.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Budesonide wordt in sterke mate (≈ 90 %) door biotransformatie bij de eerste leverpassage omgezet in metabolieten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijkste metabolieten, 6β-hydroxybudesonide en 16α-hydroxyprednisolon, is minder dan 1 % van die van budesonide. Het metabolisme van budesonide verloopt voornamelijk via CYP3A, een subfamilie van cytochroom P450.

#### Eliminatie

De metabolieten van budesonide worden als zodanig of in geconjugeerde vorm voornamelijk via de nieren uitgescheiden. In de urine werd geen onveranderd budesonide aangetroffen. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min) bij gezonde volwassenen, en de terminale halfwaardetijd van budesonide na intraveneuze toediening is gemiddeld 2-3 uur.

#### Lineariteit

In klinisch relevante doseringen is de kinetiek van budesonide dosis proportioneel.

### Pediatrische populatie

Budesonide heeft een systemische klaring van ongeveer 0,5 l/min bij astmatische kinderen van 4-6 jaar. Per kg lichaamsgewicht hebben kinderen een klaring die ongeveer 50% hoger is dan bij volwassenen. Bij astmatische kinderen bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na inhalatie ongeveer 2,3 uur. Dit is ongeveer hetzelfde als bij gezonde volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische data van studies naar de chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit wezen in het therapeutische dosisbereik niet op bijzondere risico's voor mensen.

In dierproeven is aangetoond dat glucocorticosteroiden, inclusief budesonide, teratogene effecten hebben (zoals gespleten gehemelte en skeletafwijkingen). In het therapeutische dosisbereik is het niet waarschijnlijk dat vergelijkbare effecten optreden in mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

- Geneesmiddel (Budesonide in een patroon verpakt in een patroonhuls)  
Houdbaarheid vóór opening van de patroonhuls: 3 jaar.  
Houdbaarheid na eerste opening van de patroonhuls: 6 maanden.
- Hulpmiddel (poederinhalator = Novolizer)  
Houdbaarheid vóór het eerste gebruik: 3 jaar.  
Houdbaarheid tijdens gebruik: 1 jaar.

Let op: Het functioneren van de poederinhalator (= Novolizer) is aangetoond in testen voor 2000 afgemeten doses. Daarom kunnen maximaal 10 patronen met 200 afgemeten doses of 20 patronen met 100 afgemeten doses worden gebruikt in deze inhalator (binnen één jaar) voordat deze vervangen wordt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaarcondities tijdens gebruik: Het hulpmiddel (= Novolizer) zorgvuldig gesloten houden, ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 acrylonitril-butadieen-styreen (ABS)/polypropyleen patroon met 100 of 200 afgemeten doses, overeenkomend met een vulhoeveelheid van 1,09 g of 2,18 g poeder, verpakt in een polypropyleen container, verzegeld met aluminiumfolie.

1 Novolizer poederinhalator (mondstuk van polycarbonaat en poederinhalator van acrylnitrilbutadienestyrol copolymeer, polyoxymethyleen).

**Verpakkingsgrootten:**Originele verkoopverpakkingen:

- 1 patroon met 100/200 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.
- 2 patronen met ieder 200 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.

Navulverpakkingen:

- 1 patroon met 100 afgemeten doses (alleen in het Verenigd Koninkrijk en Ierland)
- 1 patroon met 200 afgemeten doses.
- 2 patronen met ieder 200 afgemeten doses.

Ziekenhuisverpakking:

- 1 patroon met 100 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator x 10.

Monsterverpakkingen:

- 1 patroon met 100 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.
- 1 patroon met 200 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE255132

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

11/08/2003 – 03/10/2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

02/2023

Datum van goedkeuring: 03/2023.