

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BUDESONIDE 50 microgram/dosis Focus, neusspray, suspensie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml neusspray-suspensie bevat 1 mg budesonide.  
Iedere verstuiving levert 50 microgram budesonide.

Hulpstoffen:  
Natriumcarboxymethylcellulose  
Kaliumsorbaat (E202)  
Glucose  
Dinatriumedetaat  
Zoutzuur

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Neusspray, suspensie

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Beheersing van al dan niet seizoensgebonden allergische rhinitis.  
Vasomotorische rhinitis.  
Behandeling van neuspoliepen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Het geneesmiddel mag uitsluitend via de neus worden toegediend.

**Al dan niet seizoensgebonden allergische rhinitis, vasomotorische rhinitis.**

Volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar

Er zijn twee toedieningsschema's mogelijk:

- Eenmaal daags:

Er wordt gestart met het eenmaal daags (in de ochtend) toedienen van Budesonide neusspray, 200 microgram per neusgat. Zodra het middel effect heeft, kan de in de ochtend toegediende dosis op proef worden verlaagd tot 100 microgram per neusgat.

- Tweemaal daags:

Er wordt gestart met het tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds) toedienen van Budesonideneusspray, 100 microgram per neusgat. Zodra het middel effect heeft, kan de dosis op proef worden verlaagd tot tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds) 50 microgram per neusgat.

Onderhoudsdosis:

Zodra een bevredigend effect is bereikt, moet de dosis budesonide worden verlaagd tot de minimale werkzame dosis.

De maximale dagelijkse dosis is 400 microgram.

De patiënt moet worden geïnformeerd over het feit dat het volledige effect van budesonide pas na een paar dagen behandeling wordt bereikt. Behandeling van seizoensgebonden rhinitis dient, indien mogelijk, te worden gestart voor blootstelling aan allergenen. Gedurende de eerste dagen van de behandeling kan gelijktijdige behandeling van oogklachten en neusverstopping noodzakelijk zijn.

#### **Behandeling van neuspoliepen.**

De aanbevolen dosis is tweemaal daags 200 microgram, toe te dienen als 2 verstuivingen in elk neusgat.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor budesonide of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Het gebruik van budesonide neusspray wordt afgeraden bij patiënten met een infectie van de luchtwegen. Klinische monitoring van infecties als tuberculose en neurotrope virusinfecties (gordelroos, herpes) moet worden overwogen. Er moet een specifieke therapie worden toegepast voor de behandeling van eventuele bacteriële, virale of schimmelinfecties van de bovenste luchtwegen, mond en/of ogen.

Een gereduceerde leverfunctie heeft effect op de eliminatie van corticosteroiden, resulterend in een lagere eliminatiesnelheid en een hogere systemische blootstelling.

Systemische bijwerkingen kunnen mogelijk optreden.

Het neusslijmvlies van patiënten die een langdurige behandeling ondergaan, moet ten minste eenmaal per jaar door een arts worden onderzocht.

Indien er na drie maanden behandeling nog geen klinische respons is opgetreden, moet het gebruik van de budesonide neusspray worden gestaakt.

Er kunnen systemische effecten van nasale corticosteroiden optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses.

Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroiden en kunnen variëren bij individuele patiënten en tussen verschillende corticosteroïde-preparaten. Potentiële systemische effecten kunnen leiden tot Cushing-syndroom, Cushing-achtige symptomen, bijnierschorssuppressie, groei-onderdrukking bij kinderen en adolescenten, cataract, glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen)

Een behandeling met nasale corticosteroiden in doses hoger dan de aanbevolen doses kan resulteren in klinisch significante suppressie van de bijnier. Indien blijkt dat er doses zijn gebruikt die de aanbevolen doses overschrijden, dient additioneel systemisch corticosteroïdgebruik te worden overwogen gedurende perioden van stress of in geval van een facultatieve chirurgische ingreep.

Dit middel bevat kaliumsorbaat (E202), dit kan lokale huidreacties veroorzaken (bijv. contacteczeem).

#### **Visusstoornis**

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

### **Overstap naar een andere toedieningsweg**

Voorzichtigheid is geboden bij het overzetten van patiënten van een systemische behandeling met steroïden op Budesonide neusspray als er reden is om aan te nemen dat de werking van de bijnier is verminderd.

Doses moeten geleidelijk worden afgebouwd totdat de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB-as) weer normaal functioneert. Tijdens de dosisreductie kunnen sommige patiënten last hebben van ontwenningssverschijnselen van systemische corticosteroiden, zoals gewrichts- en/of spierpijn, vermoeidheid en depressie. Indien zich bijnierinsufficiëntie voordoet, dienen de doses systemische corticosteroiden tijdelijk te worden verhoogd en vervolgens nog geleidelijker te worden afgebouwd.

### *Pediatrische populatie*

#### **Invloed op de groei**

Bij langdurige behandeling van kinderen met nasale corticosteroiden verdient het de aanbeveling de lengte regelmatig te controleren. Indien de groei wordt vertraagd, dient de therapie opnieuw te worden beoordeeld met als doel het verminderen van de dosis nasale corticosteroiden. De voordelen van de corticosteroidenbehandeling en de mogelijke risico's van groeionderdrukking dienen zorgvuldig te worden afgewogen. Bovendien dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar een kinder-longarts. Groeiachterstand is gemeld bij kinderen die nasale corticosteroiden kregen bij geregistreerde doses.

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

Er zijn geen interacties tussen budesonide en andere medicatie voor behandeling van rhinitis bekend.

Het metabolisme van budesonide wordt primair gemedieerd door CYP3A4. Bij gelijktijdige behandeling met CYP3A remmers, waaronder cobicistat bevattende producten, ketoconazol en itraconazol, wordt ook verhoging verwacht van het risico op systemische bijwerkingen van budesonide enkele malen te verhogen. Aangezien er geen data zijn om een aanbeveling in aanpassing van de dosering te ondersteunen, dient de combinatie te worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico van systemische corticosteroiden effecten, in welk geval de patiënten nauwlettend moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroiden effecten. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk zijn en een reductie van de budesonide dosering dient te worden overwogen. Verhoogde plasma concentraties en een toegenomen effect van corticosteroiden zijn geobserveerd in vrouwen die tevens met oestrogenen en anticonceptieve steroïden werden behandeld. Er is echter geen effect gezien bij gebruik van budesonide en gelijktijdige inname van laag gedoseerde combinatie-anticonceptiva

Aangezien de adrenerge functie kan worden onderdrukt, kan een ACTH-stimulatie test voor de diagnose van een hypofyse-insufficiëntie valse resultaten geven (lage waarden).

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

##### *Zwangerschap*

Resultaten van prospectieve epidemiologische studies en van wereldwijde post-marketing ervaring, geven geen toegenomen risico voor overall congenitale malformaties door het gebruik van geïnhaleerde of intranasale budesonide, in het begin van de zwangerschap. Voordat budesonide gebruikt wordt tijdens de zwangerschap dient er, zoals met alle geneesmiddelen, een afweging te worden gemaakt tussen de voordelen voor de moeder en de risico's voor de foetus,

##### *Borstvoeding*

Budesonide wordt in moedermelk uitgescheiden. Maar bij gebruik van therapeutische doseringen worden geen effecten op het kind voorzien, Budesonide-gebruik kan tijdens borstvoeding gehandhaafd worden.

Onderhoudsdoseringen met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram, 2 maal per dag) in astmatische zogende vrouwen heeft een verwaarloosbare systemische blootstelling in het kind veroorzaakt.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dagelijkse dosering in het kind 0,3% van de dagelijkse dosering in de moeder, voor beide doseringen. De gemiddelde plasma-concentratie in kinderen werd geschat op 1/600-ste van de concentratie in het moederlijke plasma, uitgaande van een complete orale biologische beschikbaarheid bij het kind. Budesonide concentraties in de monsters van het plasma van het kind waren allen minder dan de detectiegrens van de bepaling.

Gebaseerd op data van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide een lineaire farmacokinetiek heeft binnen het doseringsinterval, na nasale, geïnhaleerde, orale en rectale toediening, wordt verwacht dat de blootstelling van het kind aan budesonide in therapeutische doseringen, laag zal zijn.

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

Budesonide neusspray heeft geen effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

#### 4.8 **Bijwerkingen**

De onderstaande definities worden gebruikt bij het voorkomen van bijwerkingen:

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Onmiddellijke en uitgestelde overgevoelighedsreacties, inclusief urticaria, rash, dermatitis, angioedeem en pruritis
	Zeer zelden	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Signalen en symptomen van systemische corticosteroïde effecten, inclusief adrenerge suppressie en groeionderdrukking
Oog aandoeningen	Zelden	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4).
	Onbekend	Cataract Glaucoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hemorragische afscheiding en epistaxis. Irritatie van de neus (niezen, prikkende of droge neus)
	Zelden	Ulceraties van het neusslijmvlies

		Neusulcus Dysfonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Droge keel
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Kneuzing

Enkele KNO-symptomen (keel, neus, oor) kunnen worden gemaskeerd tijdens de behandeling met corticoïden.

Er kunnen systemische effecten van nasale corticosteroiden optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses (zie rubriek 4.4).

In zeldzame gevallen kunnen tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten optreden bij gebruik van nasale glucocorticosteroïden, die waarschijnlijk afhankelijk zijn van de dosis, blootstellingsduur, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan corticosteroiden en de individuele gevoeligheid.

#### *Pediatrische populatie*

Groeionderdrukking is gemeld bij kinderen die behandeld werden met intranasale steroïden. Vanwege het risico op groeionderdrukking in de pediatrische populatie, dient de groei in de gaten te worden gehouden zoals beschreven in rubriek 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Na acute overdosering met budesonide, zelfs in overmatige doseringen, zijn geen klinische problemen te verwachten.

De inhalatie of orale toediening van overmatige doses corticosteroiden kan leiden tot een suppressie van de functie van de HPA-as.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroiden  
ATC-code: R01AD05

#### **Farmacodynamische effecten**

Budesonide is een glucocorticosteroïd met een sterk topisch anti-inflammatoir effect op het neusslijmvlies en zwakke systemische effecten na topische toediening.

#### **Klinische effecten**

De therapeutische werking van Rhinocort Aqua neusspray is geëvalueerd bij enkele duizenden volwassenen en kinderen.

De meeste studies zijn uitgevoerd met afgegeven doses van eenmaal daags 32 tot 256 µg intranasaal. Voorbeelden van representatieve studies waarin het gebruik van Rhinocort Aqua voor de behandeling van kinderen met seizoensgebonden of chronische allergische rhinitis worden geëvalueerd, worden hieronder weergegeven. De primaire werkzaamheidsvariabele was de gecombineerde score voor nasale symptomen (CNSS). Dit is de som van de individuele score voor nasale symptomen van 3 nasale symptomen (congestie, loopneus en niezen, elk gewaardeerd op een schaal van 0-3).

#### **Pediatrische patiënten**

*Seizoensgebonden allergische rhinitis*

In een 2 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelgroepen werden de werkzaamheid en veiligheid van Rhinocort Aqua 16, 32 en 64 µg eenmaal daags geëvalueerd bij 400 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 5 jaar) met allergische rhinitis (seizoensgebonden of chronisch). Er was een duidelijke afname ten opzichte van baseline CNSS in alle behandelingsgroepen, inclusief placebo. Het verschil tussen Rhinocort Aqua 64 µg en placebo-behandeling was niet statistisch significant.

#### *Chronische allergische rhinitis*

In een 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelgroepen werden de werkzaamheid en veiligheid van Rhinocort Aqua 128 µg eenmaal daags geëvalueerd bij 202 kinderen (in de leeftijd van 6 tot 16 jaar) met chronische allergische rhinitis. De primaire werkzaamheidsvariabelen waren de gecombineerde score voor nasale symptomen (CNSS) en de waarden van de 'peak nasal inspiratory flow' (PNIF)-metingen. Rhinocort Aqua verbeterde de CNSS en PNIF statistisch significant meer dan placebo. De inwerkingtreding van Rhinocort Aqua was 12 uur na de eerste dosis op de CNSS en 48 uur op de PNIF.

### **Klinische veiligheid**

#### **Pediatrische patiënten**

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, groeistudie kregen 229 prepuberale kinderen in de leeftijd van 4 tot 8 jaar Rhinocort Aqua 64 µg eenmaal daags of placebo gedurende 12 maanden na een 6 maanden durende baselineperiode. Na 12 maanden behandelen was in deze studie de groeisnelheid vergelijkbaar tussen de Rhinocort Aqua- en de placebo-behandelingsgroepen: het gemiddelde verschil in groeisnelheid (placebo- Rhinocort Aqua) bedroeg 0,27 cm/jaar (95% betrouwbaarheidsinterval: -0,07 tot 0,62)

#### **Invloed op de plasmacortisolspiegel:**

In de aanbevolen doseringen veroorzaakt Rhinocort Aqua geen klinisch relevante veranderingen in de basale plasmacortisolconcentratie of in de reactie op ACTH-stimulatie. Bij gezonde vrijwilligers is een dosisafhankelijke suppressie van plasmacortisol- en urinecortisolconcentraties waargenomen na een kortdurende toediening van Rhinocort Aqua.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### ***Absorptie***

Budesonide wordt waarschijnlijk volledig opgenomen in het spijsverteringsstelsel. Na opname wordt het snel gemetaboliseerd in de lever. Na orale toediening is de systemische beschikbaarheid van budesonide ongeveer 10%. De metabolieten van budesonide hebben een minimale biologische activiteit. Na nasale toediening van budesonide wordt na ongeveer 30 minuten de piekplasmaconcentratie bereikt. Na inhalatie van budesonide wordt de piekplasmaconcentratie na ongeveer 5-10 minuten bereikt.

De systemische beschikbaarheid van budesonide uit Rhinocort Aqua, in vergelijking tot de gemeten dosis, is 33%. De maximale plasmaconcentratie bij volwassenen na toediening van 256 microgram budesonide uit Rhinocort Aqua is 0,64 nmol/l en wordt binnen 0,7 uur bereikt. De 'Area Under Curve' (AUC) na toediening van 256 microgram budesonide uit Rhinocort Aqua is 2,7 nmol\*h/l bij volwassenen.

### ***Distributie***

Het verdeelvolumen van budesonide bedraagt circa 3 l/kg lichaamsgewicht. De plasma-eiwitbinding is gemiddeld 85-90%.

### ***Biotransformatie***

Budesonide wordt sterk gemetaboliseerd (~90%), via het first pass effect in de lever tot metabolieten met 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 vindt voornamelijk plaats door

CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450. Budesonide ondergaat geen lokale metabole inactivering in de neus- en longslijmvliezen.

***Eliminatie***

De metabolieten worden als zodanig of geconjugeerd voornamelijk via de nieren uitgescheiden. In de urine werd geen onveranderd budesonide aangetroffen. Budesonide heeft een grote systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min) en een gemiddelde plasmahalfwaardetijd van 2-3 uur na een intraveneuze toediening.

***Lineariteit***

Bij klinisch relevante doses is de kinetiek van budesonide dosis-proportioneel.

***Pediatrische patiënten***

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. De 'Area Under Curve' (AUC) na toediening van 256 microgram budesonide uit RHINOCORT AQUA is 5,5 nmol\*h/l bij kinderen, hetgeen duidt op een hogere blootstelling aan systemische glucocorticosteroiden bij kinderen dan bij volwassenen. In aanbevolen klinische doses is de farmacokinetiek van budesonide dosis-proportioneel en plasmablootstelling is gecorreleerd aan het gewicht van de patiënt. Daarom moet hiermee rekening gehouden worden bij het vaststellen van de kinderdoseringen.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologische tests bij dieren laten de typische effecten van glucocorticoiden zien, zoals verminderde gewichtstoename, atrofie van de bijnier en thymus, en effecten op het leukocytenaantal.

Teratogene tests bij ratten en konijnen lieten, evenals bij andere glucocorticoiden, een gespleten verhemelte en skeletafwijkingen zien.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcarboxymethylcellulose  
Microkristallijne cellulose  
Kaliumsorbaat (E202)  
Glucose  
Polysorbaat 80  
Dinatriumedetaat  
Zoutzuur  
Gezuiverd water

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de originele verpakking. Binnen 3 maanden na eerste opening gebruiken.

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

1 amberkleurige glazen flacon type III. Deze bevat 10 ml suspensie (200 verstuivingen) en is voorzien van een doseerpompje vervaardigd uit polypropyleen.

2 amberkleurige glazen flacons type III. Deze bevatten elk 10 ml suspensie (200 verstuivingen) en zijn voorzien van een doseerpompje vervaardigd uit polypropyleen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Wanneer BUDESONIDE 50 microgram/dosis Focus neusspray voor het eerst wordt gebruikt, moet de flacon onder druk worden gebracht door:

- het beschermkapje te verwijderen en de flacon met budesonide neusspray te schudden,
- vervolgens de wijs- en middelvinger op de vleugels van de flacon te zetten,
- de onderkant te ondersteunen met de duim (daarbij moet de flacon rechtop worden gehouden),
- de vleugels enkele malen naar beneden te drukken tot het product zichtbaar is.

De BUDESONIDE 50 microgram/dosis Focus neusspray is nu klaar voor gebruik.

De volgende handelingen moeten dagelijks worden verricht:

1. De neus snuiten.
2. Het beschermkapje verwijderen.
3. De flacon met BUDESONIDE neusspray schudden.
4. De wijs- en middelvinger op de vleugels van de flacon zetten en de onderkant met de duim ondersteunen.
5. Eén neusgat sluiten met een vinger en de top van de verstuiver voorzichtig inbrengen in het andere neusgat. De flacon iets naar buiten richten, dus van het neustussenschot af, en de vleugels van de flacon naar beneden drukken. Er wordt nu één dosis afgegeven.
6. Dezelfde handelingen herhalen voor het andere neusgat.
7. Na gebruik het beschermkapje weer terugplaatsen.

Schoonmaken

De flacon van de BUDESONIDE 50 microgram/dosis Focus neusspray moet regelmatig worden schoongemaakt door:

- de vleugels te verwijderen door deze omhoog te duwen;
- de vleugels en het beschermkapje af te spoelen en te laten drogen;
- het geheel weer in elkaar te zetten.

Alle ongebruikte producten dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.  
Westzijde 416  
1506 GM Zaandam

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



RVG 27395

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

20 augustus 2006

**10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 12 juni 2019