

module 1.3.1 - Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide Novolizer 400 microgram, inhalatiepoeder.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: budesonide.

Een afgegeven dosis bevat 400 microgram budesonide.

Hulpstof met bekend effect:

10,5 mg lactosemonohydraat/afgegeven dosis.

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

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 Budesonide Novolizer 400 microgram 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 corticosteroiden gebruikten en patiënten die eerder behandeld zijn met inhalatiecorticosteroiden:

Volwassenen (inclusief ouderen) en pediatrische patiënten ouder dan 12 jaar:

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

Maximaal aanbevolen dosis: 800 microgram tweemaal daags.

Pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar:

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

Maximaal aanbevolen dosis: 400 microgram tweemaal daags.

Pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar:

Budesonide Novolizer 400 microgram wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar vanwege onvoldoende veiligheids- en effectiviteitsgegevens.

Opmerking: voor de doses van 200 microgram is een sterkte van 200 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.

Doseringslimieten:

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 – 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 Budesonide Novolizer 400 microgram kan orale glucocorticosteroiden vervangen of de dosis ervan aanzienlijk verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt op Budesonide Novolizer 400 microgram dient de patiënt in een betrekkelijk stabiele fase te verkeren. Budesonide Novolizer 400 microgram wordt dan in een hoge dosis gedurende circa 10 dagen aan de bestaande medicatie van orale corticosteroiden toegevoegd.

Na deze periode 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 vele gevallen is het mogelijk om het orale corticosteroïd volledig door Budesonide Novolizer 400 microgram te vervangen. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroïden, zie rubriek 4.4.

Wijze en duur van de behandeling:

Budesonide Novolizer 400 microgram 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.

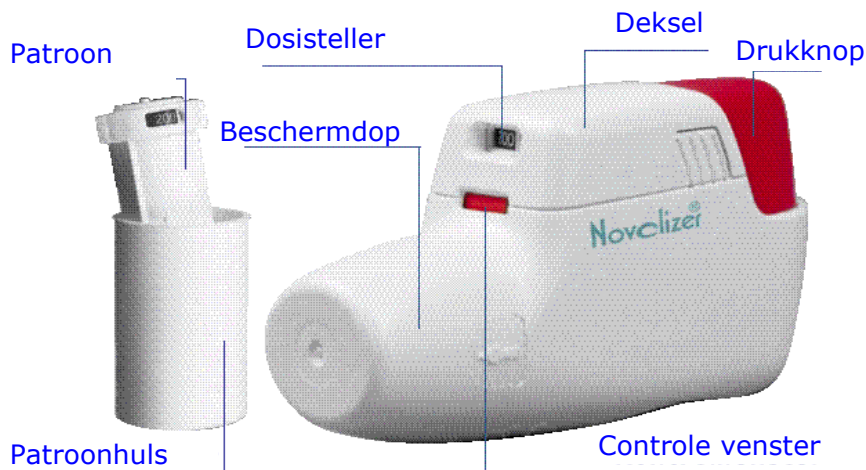
Wijze van toediening

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 inhalatiediepte). 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 deze 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 Budesonide Novolizer 400 microgram 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. Inhaleer het poeder gelijkmatig, diep en zo snel als mogelijk is (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.

Per abuis een dubbele dosis 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 bijsluiter staan instructies voor de reiniging van de poederinhalator.

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 asthmaticus. 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. Bovendien mogen zij alleen budesonide gebruiken als zij ook 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 glucocorticosteroiden 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 inhalatiecorticosteroiden, vooral bij doseringen hoger dan de aanbevolen doses, kan resulteren in een klinisch significante onderdrukking van de bijnier. Deze patiënten kunnen tekenen vertonen van bijnierinsufficiëntie bij blootstelling aan ernstige stress. Additionele ondersteuning met systemische corticosteroiden moet worden overwogen tijdens perioden van stress of een operatie.

Systemische effecten kunnen met alle inhalatiecorticosteroiden optreden, vooral bij hoge doses voorgeschreven voor langdurige perioden. De kans dat deze effecten optreden zijn met inhalatiecorticosteroiden veel kleiner dan met orale corticosteroiden. 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 en glaucoom en meer zeldzaam een aantal psychologische of gedragseffecten waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapproblemen, onrust, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de dosis inhalatiecorticosteroid verlaagd wordt tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering waarbij de astma onder controle is.

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.

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 corticosteroiden kunnen orale Candida-infecties optreden. Het kan nodig zijn om deze infecties met geschikte antischimmelmiddelen 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.

Het wordt aanbevolen om de lengte van de kinderen die chronisch met inhalatiecorticosteroiden behandeld worden, regelmatig te controleren. Als groeivertraging optreedt, dient de behandeling opnieuw beoordeeld te worden met als doel de dosering van het inhalatiecorticosteroid te verlagen naar de laagste dosis waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroidbehandeling en de mogelijke risico's op de onderdrukking van de groei, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Daarbij kan overwogen worden om de patiënt te verwijzen naar een kinderlongarts.

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 verstoppen dat budesonide lokaal geen optimaal therapeutisch effect heeft. In dergelijke gevallen dient de inhalatiebehandeling 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 Budesonide Novolizer 400 microgram 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 Budesonide Novolizer 400 microgram 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 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.

Voorzorgen bij het overzetten van patiënten van Budesonide Novolizer 200 microgram naar Budesonide Novolizer 400 microgram:

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

Lactose kan melkeiwit bevatten. De hoeveelheid lactose in Budesonide Novolizer 400 microgram veroorzaakt gewoonlijk geen problemen bij lactose-intolerante personen.

Bij patiënten met een uitgesproken enzymdeficiëntie is echter, na inhalatie van poeder dat lactose bevat, 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 en HIV protease remmers, cobicistat-bevattende producten, 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 de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische bijwerkingen. 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 zijn niet in staat om een verhoogd risico van nadelige effecten voor de foetus en het pasgeboren kind vast te stellen 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. Budesonide Novolizer 400 microgram 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 uit de beschikbare gegevens).

Tabel met bijwerkingen per orgaansysteem en frequentie.

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
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

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

* Zie *Pediatrische populatie*, hieronder

** zelden bij kinderen

Af en toe kunnen tekenen of symptomen van systemische glucocorticoïd-bijwerkingen 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 keelirritatie, 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 groet 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Naar verwachting geeft een acute overdosis van Budesonide Novolizer 400 microgram, zelfs van overmatige doses, geen klinische problemen.

Op de lange termijn kan er atrofie van de bijnierschors plaatsvinden. De bekende effecten van glucocorticosteroiden, zoals verhoogde kans op infectie, kunnen zich voordoen. De mogelijkheid 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 glucocorticosteroid. Na orale inhalatie heeft het een lokaal anti-inflammatoir effect op de bronchiale mucosa.

Budesonide penetreert de 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 glucocorticosteroiden) cytokine-geïnduceerde COX-2 expressie onderdrukken.

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

Klinische veiligheid

Groei

In korte termijn onderzoek is een kleine, maar over het algemeen voorbijgaande groeivertraging waargenomen. Die treedt meestal op binnen het eerste jaar van behandeling. Langlopende observatie onderzoeken wijzen erop dat de meeste kinderen en adolescenten die met geïnhaleerd budesonide worden behandeld, uiteindelijk hun beoogde volwassen lengte bereiken. Echter, in één onderzoek waarin de dosering van budesonide in het algemeen niet was getitreerd naar de laagst mogelijke werkzame dosis, werden kinderen die behandeld waren met geïnhaleerd budesonide (400 microgram dagelijks) voor maximaal zes jaar, gemiddeld 1.2 cm korter op volwassen leeftijd dan kinderen die met placebo behandeld waren gedurende dezelfde periode. Zie rubriek 4.4 over titreren naar de laagst effectieve dosering en het controleren 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 in het optreden van posterior subcapsulair cataract.

Invloed op de plasmacortisolconcentratie

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

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 Budesonide Novolizer 200 microgram naar Budesonide Novolizer 400 microgram 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 ($\approx 90\%$) door biotransformatie bij de eerste leverpassage omgezet in metabolieten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metabolieten, 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -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. Bij gezonde volwassenen heeft budesonide een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min), en de terminale halfwaardetijd van budesonide na intraveneuze toediening is gemiddeld 2-3 uur.

Lineariteit

In klinisch relevante doses 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 40 patronen met 50 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-butadien-styreen/polypropyleen patroon met 50 of 100 afgemeten doses, overeenkomend met een vulhoeveelheid van 0,545 g of 1,09 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 50/100 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.

2 patronen met ieder 100 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.

Navulverpakkingen:

- 1 patroon met 50/100 afgemeten doses.
- 2 patronen met ieder 100 afgemeten doses.

Ziekenhuisverpakking:

- 1 patroon met 50 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator x 10.
- 1 patroon met 100 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator x 10.

Monsterverpakkingen:

- 1 patroon met 50 afgemeten doses en 1 Novolizer poederinhalator.
- 1 patroon met 100 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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

In het register ingeschreven onder RVG 32454

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

Eerste verlening van de vergunning: 14 november 2005
Hernieuwing van de vergunning: 1 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 5.1: 4 mei 2022.