

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciclesonide ACE 80 microgram/dosis, aërosol, oplossing  
Ciclesonide ACE 160 microgram/dosis, aërosol, oplossing  
Ciclesonide ACE 320 microgram/dosis, aërosol, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciclesonide ACE 80 microgram/dosis, aërosol, oplossing:

1 verstuiving (afgeleverde dosis uit het mondstuk) bevat 80 microgram ciclesonide.

De spuitbussen zijn geplaatst in een kunststof inhalator met een verstuiveropening en zijn voorzien van een groene stofkap.

Ciclesonide ACE 160 microgram/dosis, aërosol, oplossing:

1 verstuiving (afgeleverde dosis uit het mondstuk) bevat 160 microgram ciclesonide.

De spuitbussen zijn geplaatst in een kunststof inhalator met een verstuiveropening en zijn voorzien van een paarse stofkap.

Ciclesonide ACE 320 microgram/dosis, aërosol, oplossing:

1 verstuiving (afgeleverde dosis uit het mondstuk) bevat 320 microgram ciclesonide.

De spuitbussen zijn geplaatst in een kunststof inhalator met een verstuiveropening en zijn voorzien van een rode stofkap.

Hulpstof met bekend effect:

1 verstuiving bevat 4,7 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing  
Helder en kleurloos

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciclesonide ACE is geïndiceerd als behandeling om persisterend astma bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) onder controle te houden.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend voor gebruik per inhalatie.

Dosering

Dosisaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten:

De aanbevolen dosering Ciclesonide ACE is 160 microgram eenmaal daags, wat bij de meerderheid van de patiënten astmacontrole bewerkstelligt. Bij patiënten met ernstig astma kan een hogere dosering van maximaal 640 microgram/dag (toegediend als 320 microgram tweemaal daags) worden gebruikt (zie

rubriek 5.1). Tegelijkertijd moet dan het gebruik van orale corticosteroïden worden verminderd of gestaakt. Patiënten moeten een dosis geïnhaled ciclesonide gebruiken die passend is voor de ernst van hun aandoening.

Verbetering van de symptomen treedt binnen 24 uur na de behandeling met Ciclesonide ACE op. Als astmacontrole eenmaal is bereikt, moet de dosis Ciclesonide ACE op de behoeften van de individuele patiënt worden ingesteld. Hierbij moet worden getitreerd naar de minimale dosis die nodig is om goede astmacontrole te handhaven.

Dosisverlaging tot 80 microgram eenmaal daags kan voor sommige patiënten een effectieve onderhoudsdosering zijn.

Ciclesonide ACE moet bij voorkeur 's avonds toegediend worden, hoewel het 's morgens toedienen van de dosis Ciclesonide ACE ook effectief is gebleken. De uiteindelijke beslissing om de dosis 's avonds of 's morgens toe te dienen moet worden overgelaten aan het oordeel van de arts.

Patiënten met ernstig astma lopen het risico op acute aanvallen en er moet regelmatig beoordeeld worden of hun astma onder controle is, waaronder door middel van longfunctietests. Toenemend gebruik van kortwerkende bronchodilatoren ter verlichting van astmasymptomen duidt erop dat de astmacontrole afneemt. Als patiënten merken dat verlichtende behandeling met kortwerkende bronchodilatoren minder effectief wordt, of dat zij meer inhalaties dan gewoonlijk nodig hebben, moeten zij een arts raadplegen. In dit geval moeten patiënten opnieuw beoordeeld worden en moet de noodzaak van intensivering van de anti-inflammatoire behandeling (bijv. een hogere dosis Ciclesonide ACE voor een korte periode [zie rubriek 5.1] of een kuur met orale corticosteroïden) overwogen worden. Ernstige astma-exacerbaties moeten op de gebruikelijke manier worden behandeld.

Om tegemoet te komen aan specifieke behoeften van de patiënt, zoals moeite om tegelijkertijd de inhalator in te drukken en in te ademen, kan Ciclesonide ACE ook worden gebruikt met een AeroChamber Plus Flow-Vu-voorzetkamer.

#### *Ouderen en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie*

Het is niet nodig de dosis aan te passen voor oudere patiënten of patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ciclesonide bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

##### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van de inhalator.

Als de inhalator nieuw is of één week of langer niet gebruikt is, moeten drie puffjes in de lucht gespoten worden. Schudden is niet nodig, aangezien de aerosol een oplossing is.

Tijdens de inhalatie moet de patiënt bij voorkeur staan of zitten. De inhalator moet rechtop gehouden worden met de duim op de onderkant, onder het mondstuk.

Vertel de patiënt dat hij/zij het beschermkapje van het mondstuk moet verwijderen, de inhalator in de mond moet plaatsen, de lippen rond het mondstuk moet sluiten en langzaam en diep moet inademen. Bij het inademen door de mond moet de bovenkant van de inhalator ingedrukt worden. Daarna moet de patiënt de inhalator uit de mond nemen en de adem ongeveer 10 seconden inhouden, of zolang als

comfortabel is. De patiënt mag niet uitademen in de inhalator. Tot slot moet de patiënt langzaam uitademen en het beschermkapje terugplaatsen op het mondstuk.

Het mondstuk moet wekelijks met een droge tissue of doek gereinigd worden. De inhalator mag niet afgewassen of ondergedompeld worden.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

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

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

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

Zoals bij alle inhalatiecorticosteroïden is voorzichtigheid geboden bij toediening van Ciclesonide ACE aan patiënten met actieve of latente longtuberculose, een schimmelinfectie, virusinfectie of bacteriële infectie, en dan uitsluitend indien deze patiënten adequaat behandeld worden.

Zoals geldt voor alle inhalatiecorticosteroïden is Ciclesonide ACE niet geïndiceerd voor de behandeling van status asthmaticus of andere acute astma-aanvallen waarbij intensieve maatregelen vereist zijn.

Zoals geldt voor alle inhalatiecorticosteroïden is Ciclesonide ACE niet bedoeld voor verlichting van acute astmasymptomen waarvoor een kortwerkende inhalatiebronchodilatator vereist is.

Patiënten moet worden geadviseerd dergelijke rescue-medicatie bij de hand te houden.

Er kunnen zich systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden voordoen, met name bij hoge doses die gedurende langere perioden voorgeschreven worden. Het is veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder andere: syndroom van Cushing, cushingoïde verschijnselen, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom, en minder vaak, een aantal psychische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Het is daarom van belang dat de dosis van het inhalatiecorticosteroïd getitreerd wordt tot de laagste dosis waarmee het astma effectief onder controle kan worden gehouden.

##### Pediatrische patiënten

Aanbevolen wordt om de lengte van kinderen en adolescenten die langdurig met inhalatiecorticosteroïden worden behandeld regelmatig te controleren. Als de groei vertraagd is, moet de therapie heroverwogen worden met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen, zo mogelijk tot de laagste dosis waarmee het astma effectief onder controle kan worden gehouden. Daarnaast moet overwogen worden de patiënt naar een kinderlongarts te verwijzen.

##### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Naar verwachting is er bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie sprake van een verhoogde blootstelling. Daarom moeten deze patiënten worden gecontroleerd op mogelijke systemische effecten.

##### Bijnierinsufficiëntie

De voordelen van geïnhaleerd ciclesonide zouden de behoefte aan orale steroïden tot een minimum moeten beperken. Patiënten die van orale steroïden zijn overgezet, houden echter gedurende een aanzienlijke tijd na overzetting op geïnhaleerd ciclesonide risico op een verstoorde bijnierfunctie. De mogelijkheid van bijbehorende symptomen kan nog enige tijd aanhouden. Deze patiënten kunnen advies van een specialist nodig hebben die de mate van bijnierinsufficiëntie bepaalt, voordat facultatieve ingrepen worden uitgevoerd. Er moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een nog niet

volledig herstelde bijnierrespons in spoedeisende (medisch of chirurgisch) en electieve situaties die waarschijnlijk stress met zich meebrengen. In die gevallen moet passende behandeling met corticosteroïden overwogen worden.

Voor het overzetten van patiënten die behandeld worden met orale corticosteroïden:

Het overzetten van oraal-steroïdafhankelijke patiënten op geïnhaleerd ciclesonide en hun verdere behandeling vereist speciale zorg, aangezien herstel van een verstoorde bijnierschorsfunctie als gevolg van langdurige behandeling met systemische steroïden een aanzienlijke tijd kan duren.

Patiënten die gedurende lange tijd of met een hoge dosering zijn behandeld met systemische steroïden kunnen lijden aan bijnierschorssuppressie. Bij deze patiënten moet de bijnierschorsfunctie regelmatig gecontroleerd worden en moet de dosis systemische steroïden met beleid verlaagd worden.

Na ongeveer een week wordt begonnen met het geleidelijk afbouwen van het systemische steroïd door de dosis te verlagen met 1 mg prednisolon per week, of het equivalent ervan. In geval van onderhoudsdoses prednisolon hoger dan 10 mg per dag kan het passend zijn om de dosering met beleid en met tussenpozen van een week sterker te verlagen.

Sommige patiënten hebben tijdens de ontwenningfase last van algehele malaise, ondanks behoud of zelfs verbetering van de ademhalingsfunctie. Zij moeten worden gestimuleerd om het gebruik van geïnhaleerd ciclesonide voort te zetten en door te gaan met het afbouwen van het systemische steroïd, tenzij er objectieve verschijnselen van bijnierinsufficiëntie optreden.

Patiënten die zijn overgezet van orale steroïden en bij wie de bijnierschorsfunctie nog steeds verstoord is, moeten een steroïd-waarschuwingskaart bij zich dragen. Hierop staat aangegeven dat zij aanvullende systemische steroïden nodig hebben tijdens perioden van stress, bijv. astma-exacerbaties, thoraxinfecties, ernstige bijkomende ziekten, operatieve ingrepen en trauma.

Vervanging van behandeling met systemische steroïden door inhalatietherapie brengt soms allergieën, zoals allergische rinitis of eczeem, aan het licht die eerder onder controle gehouden werden door het systemische geneesmiddel.

Paradoxaal bronchospasme met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling (wheezing) of andere symptomen van bronchoconstrictie na toediening moeten behandeld worden met een kortwerkende inhalatiebronchodilatator, die doorgaans voor snelle verlichting zorgt. De toestand van de patiënt moet beoordeeld worden en de behandeling met Ciclesonide ACE mag uitsluitend worden voortgezet als na zorgvuldige afweging het te verwachten voordeel groter is dan het mogelijk risico. Er moet rekening worden gehouden met een correlatie tussen de ernst van het astma en een algemene gevoeligheid voor acute bronchiale reacties (zie rubriek 4.8).

De inhalatietechniek van de patiënt moet regelmatig gecontroleerd worden om er zeker van te zijn dat de patiënt inhaleert bij activering van de inhalator, om zo optimale afgifte in de longen te waarborgen.

Het risico op systemische bijwerkingen neemt naar verwachting toe bij gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers, waaronder middelen die cobicistat bevatten. De combinatie moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden (zie rubriek 4.5). In dat geval moeten patiënten worden gecontroleerd op deze bijwerkingen.

Dit middel bevat 4,7 mg alcohol (ethanol) per dosis. De hoeveelheid per dosis in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of wijn. De kleine hoeveelheid alcohol die dit middel bevat, heeft geen merkbare effecten.

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

Uit in-vitrogegevens blijkt dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat betrokken is bij metabolisering van de actieve metaboliet van ciclesonide, M1, bij de mens. In een onderzoek naar geneesmiddeleninteractie bij steady-state met ciclesonide en ketoconazol als krachtige CYP3A4-remmer, was de blootstelling aan de actieve metaboliet M1 ongeveer 3,5-maal verhoogd, terwijl de blootstelling aan ciclesonide niet werd beïnvloed. Daarom moet gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, cobicistatbevattende middelen en ritonavir of nelfinavir) worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden. In dat geval moeten patiënten worden gecontroleerd op deze bijwerkingen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vruchtbaarheid en zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is gebleken dat glucocorticoïden misvormingen induceren (zie rubriek 5.3). Gezien de aanbevolen inhalatiedoses is het niet waarschijnlijk dat dit relevant is bij de mens.

Net als bij andere inhalatieglucocorticoïden mag ciclesonide alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. De laagst mogelijke effectieve dosis ciclesonide die nodig is om adequate astmacontrole te bereiken, moet worden gebruikt.

Zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap corticosteroiden gebruikten, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijnierinsufficiëntie.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of geïnhaleerd ciclesonide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van ciclesonide door vrouwen die borstvoeding geven zou alleen overwogen moeten worden als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen ieder mogelijk risico voor het kind.

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

Ciclesonide ACE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 5% van de patiënten ondervond bijwerkingen in klinische onderzoeken met Ciclesonide pMDI, toegediend in een dosisbereik van 40 tot 1280 microgram per dag. In het merendeel van de gevallen waren deze bijwerkingen licht en hoefde de behandeling met Ciclesonide pMDI niet te worden stopgezet.

| <b>Frequentie</b><br><b>Systeem/orgaanklasse</b> | <b>Soms</b><br><b>(≥1/1.000, &lt;1/100)</b> | <b>Zelden</b><br><b>(≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b> | <b>Niet bekend</b><br><b>(kan met de</b><br><b>beschikbare gegevens</b><br><b>niet worden bepaald)</b> |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hartaandoeningen                                 |                                             | Hartkloppingen**                                 |                                                                                                        |
| Maagdarfstelsel-<br>aandoeningen                 | Misselijkheid, braken*<br>Onaangename smaak | Buikpijn*<br>Dyspepsie*                          |                                                                                                        |
| Algemene aandoeningen<br>en                      | Toedieningsplaats-<br>reacties              |                                                  |                                                                                                        |

|                                                                 |                                                                   |                                  |                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| toedieningsplaats-<br>stoornissen                               | Droogheid op de<br>toedieningsplaats                              |                                  |                                                                                                                                                          |
| Immuunsysteem-<br>aandoeningen                                  |                                                                   | Angio-oedeem<br>Overgevoeligheid |                                                                                                                                                          |
| Infecties en parasitaire<br>aandoeningen                        | Orale<br>schimmelinfecties*                                       |                                  |                                                                                                                                                          |
| Zenuwstelsel-<br>aandoeningen                                   | Hoofdpijn*                                                        |                                  |                                                                                                                                                          |
| Oogaandoeningen                                                 |                                                                   |                                  | Wazig zien<br>Centrale sereuze<br>chorioretinopathie                                                                                                     |
| Psychische stoornissen                                          |                                                                   |                                  | Psychomotorische<br>hyperactiviteit,<br>slaapstoornissen,<br>angst,<br>depressie,<br>agressie,<br>gedragsveranderingen<br>(voornamelijk bij<br>kinderen) |
| Ademhalingsstelsel-,<br>borstkas- en<br>mediastinumaandoeningen | Dysfonie<br>Hoesten na inhalatie*<br>Paradoxaal<br>bronchospasme* |                                  |                                                                                                                                                          |
| Huid- en onderhuid-<br>aandoeningen                             | Eczeem en huiduitslag                                             |                                  |                                                                                                                                                          |
| Bloedvataandoeningen                                            |                                                                   | Hypertensie                      |                                                                                                                                                          |

\* Vergelijkbare of lagere incidentie vergeleken met placebo

\*\* In klinische onderzoeken werden hartkloppingen waargenomen in gevallen die meestal verstoord waren door gelijktijdig gebruikte medicatie met bekende effecten op het hart (bijv. theofylline of salbutamol).

Paradoxaal bronchospasme kan onmiddellijk na toediening optreden en is een aspecifieke acute reactie op alle inhalatiegeneesmiddelen, die in verband kan staan met het werkzame bestanddeel, de hulpstof of evaporatieafkoeling in het geval van dosis-aerosol. In ernstige gevallen moet overwogen worden het gebruik van Ciclesonide ACE te staken.

Er kunnen zich systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden voordoen, met name bij hoge doses die gedurende langere perioden voorgeschreven worden. Mogelijke systemische effecten zijn onder andere syndroom van Cushing, cushingoïde verschijnselen, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom (zie ook 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**

Acuut:

Inhalatie door gezonde vrijwilligers van een enkelvoudige dosis van 2880 microgram ciclesonide werd goed

verdragen. De mogelijkheid van acute toxische effecten na een overdosis van geïnhaleerd ciclesonide is gering. Na acute overdosering is geen specifieke behandeling noodzakelijk.

Chronisch:

Na langdurige toediening van 1280 microgram ciclesonide werden geen klinische verschijnselen van bijniersuppressie waargenomen. Als echter gedurende langere perioden een hogere dan de aanbevolen dosering wordt gebruikt, kan een zekere mate van bijniersuppressie niet worden uitgesloten. Controle van de bijnierfunctie kan nodig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, inhalatiemiddelen, glucocortisteroïden, ATC-code: R03B A08

#### Werkingsmechanisme

Ciclesonide vertoont een lage bindingsaffiniteit met de glucocorticoïdreceptor. Na orale inhalatie wordt ciclesonide in de longen enzymatisch omgezet in de voornaamste metaboliet (C21-des-methylpropionylciclesonide) die een uitgesproken anti-inflammatoire werking heeft en daarom wordt beschouwd als de actieve metaboliet.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In vier klinische onderzoeken is aangetoond dat ciclesonide bij hyperreactieve patiënten de luchtweghyperresponsiviteit op adenosinemonofosfaat vermindert, waarbij een maximaal effect werd waargenomen bij de dosis van 640 microgram. In een ander onderzoek zwakte voorbehandeling met ciclesonide gedurende zeven dagen de reacties tijdens de vroege en late fase na blootstelling aan een inhalatieallergeen aanzienlijk af. Bovendien werd aangetoond dat behandeling met geïnhaleerd ciclesonide de toename van ontstekingscellen (totaal aantal eosinofielen) en inflammatoire mediators in opgewekt sputum dempte.

In een gecontroleerd onderzoek werd de 24-uurs AUC van cortisol in plasma gemeten bij 26 volwassen astmapatiënten na 7 dagen behandeling. Vergeleken met placebo gaf behandeling met ciclesonide bij 320, 640 en 1280 microgram/dag geen statistisch significante verlaging van de 24-uurs tijdsgemiddelden van plasmacortisol (AUC<sub>(0-24)</sub>/24 uur). Evenmin werd er een dosisafhankelijk effect waargenomen.

In een klinisch onderzoek bij 164 volwassen mannelijke en vrouwelijke astmapatiënten werd ciclesonide bij doseringen van 320 microgram/dag of 640 microgram/dag gedurende 12 weken toegediend. Na stimulatie met 1 en 250 microgram cosyntropine werden geen significante veranderingen in plasmacortisolspiegels waargenomen in vergelijking met placebo.

Dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken met een duur van 12 weken bij volwassenen en adolescenten hebben aangetoond dat behandeling met ciclesonide resulteerde in een verbeterde longfunctie, gemeten met behulp van FEV<sub>1</sub> en expiratoire piekstroom, een verbeterde controle van astmasymptomen en een verminderde behoefte aan een inhalatiebèta-2-receptoragonist.

In een 12 weken durend onderzoek bij 680 patiënten met ernstig astma die eerder met 500–1000 microgram fluticasonpropionaat per dag of een equivalent ervan werden behandeld, bleven 87,3% en 93,3% van de patiënten gedurende de behandeling met respectievelijk 160 of 640 microgram ciclesonide vrij van exacerbaties. Aan het eind van het 12 weken durend onderzoek bleek uit de resultaten een statistisch significant verschil tussen de doses ciclesonide van 160 microgram en 640 microgram per dag met betrekking tot het optreden van een exacerbatie na de eerste dag van het onderzoek: 43 patiënten/339 (= 12,7%) in de groep met 160 microgram per dag en 23 patiënten/341 (6,7%) in de groep

met 640 microgram per dag (hazardratio = 0,526; p = 0,0134). Beide doseringen ciclesonide resulteerden in vergelijkbare FEV<sub>1</sub>-waarden na 12 weken. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen werden gezien bij 3,8% en 5% van de patiënten onder behandeling met respectievelijk 160 of 640 microgram ciclesonide per dag.

In een ander onderzoek met een duur van 52 weken bij 367 patiënten met licht tot matig astma kon geen significant verschil worden aangetoond tussen het effect op de astmacontrole van hogere doseringen ciclesonide (320 of 640 microgram per dag) en een lagere dosering (160 microgram per dag).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De formulering van ciclesonide is een aërosoloplossing in HFA-134a-drijfgas en ethanol, met een lineaire relatie tussen verschillende doses, verstuivingssterkten en systemische blootstelling.

### Absorptie

In onderzoeken met orale en intraveneuze toediening van radioactief gelabeld ciclesonide is onvolledige orale absorptie (24,5%) aangetoond. De orale biologische beschikbaarheid van zowel ciclesonide als de actieve metaboliet is verwaarloosbaar (<0,5% voor ciclesonide, <1% voor de metaboliet). Op basis van een  $\gamma$ -scintigrafisch experiment is de longdepositie bij gezonde proefpersonen 52%. In lijn met deze waarde is de systemische biologische beschikbaarheid voor de actieve metaboliet >50% bij gebruik van ciclesonide als dosisaërosol. Aangezien de orale biologische beschikbaarheid voor de actieve metaboliet <1% is, draagt het ingeslikte deel van het geïnhaleerde ciclesonide niet bij tot de systemische absorptie.

### Distributie

Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen verliep de initiële distributiefase van ciclesonide snel en was deze consistent met de hoge lipofiliteit van de stof. Het distributievolume was gemiddeld 2,9 l/kg. De totale serumklaring van ciclesonide is hoog (gemiddeld 2,0 l/h/kg), wat wijst op een hoge extractie door de lever. Het bindingspercentage aan humane plasma-eiwitten was gemiddeld 99% voor ciclesonide en 98-99% voor de actieve metaboliet, wat wijst op een bijna volledige plasma-eiwitbinding van het circulerende ciclesonide en de circulerende actieve metaboliet.

### Biotransformatie

Ciclesonide wordt primair gehydrolyseerd tot zijn biologisch actieve metaboliet door esterasen in de longen. Onderzoek van de enzymologie van verdere metabolisering door humane levermicrosomen toonde aan dat deze verbinding voornamelijk via CYP3A4-katalyse gemetaboliseerd wordt tot gehydroxylerde inactieve metabolieten.

Daarnaast werden reversibele lipofiele vetzuur-esterconjugaten van de actieve metaboliet in de longen gedetecteerd.

### Eliminatie

Na orale en intraveneuze toediening wordt ciclesonide voornamelijk uitgescheiden via de feces (67%), wat erop wijst dat excretie via de gal de belangrijkste eliminatieroute is.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s):

#### *Astmapatiënten*

Ciclesonide vertoont geen farmacokinetische veranderingen bij licht astmatische patiënten in vergelijking met gezonde proefpersonen.

#### *Ouderen*

Op basis van populatiefarmacokinetiek heeft leeftijd geen impact op de systemische blootstelling aan de actieve metaboliet.

### *Nier- of leverinsufficiënties*

Een verminderde leverfunctie zou de eliminatie van corticosteroïden kunnen beïnvloeden. In een onderzoek bij patiënten met leverinsufficiëntie en levercirrose werd een hogere systemische blootstelling aan de actieve metaboliet waargenomen.

Vanwege het ontbreken van renale excretie van de actieve metaboliet zijn er geen onderzoeken bij patiënten met nierinsufficiëntie uitgevoerd.

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

Niet-klinische gegevens met ciclesonide duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij dieren is aangetoond dat glucocorticosteroïden misvormingen veroorzaken (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen).

Gezien de aanbevolen doses lijken deze resultaten bij dieren echter niet relevant te zijn bij de mens.

In twee onderzoeken van 12 maanden bij honden werd bij de hoogste dosis een behandelingsgerelateerd effect op de eierstokken (met name atrofie) waargenomen. Dit effect trad op bij systemische blootstellingen, 5,27-8,34 keer hoger dan bij de dagelijkse dosering van 160 microgram. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Uit dieronderzoeken met andere glucocorticosteroïden blijkt dat toediening van farmacologische doseringen van glucocorticosteroïden gedurende de dracht het risico kan verhogen op intra-uteriene groeiretardatie, cardiovasculaire en/of metabole aandoeningen op volwassen leeftijd en/of permanente veranderingen in glucocorticoïdreceptordichtheid, turnover van neurotransmitters en gedrag. De relevantie van deze gegevens voor de mens bij het gebruik van geïnhaleerd ciclesonide is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Norfluraan  
Watervrije ethanol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

De houder bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan een hogere temperatuur dan 50 °C.

De houder niet doorboren, stukmaken of verbranden, zelfs wanneer deze leeg lijkt te zijn.

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

De inhalator bestaat uit een aluminium houder onder druk, afgesloten met een doseerventiel, en een mondstuk en beschermkap, beide van polypropyleen.

Ciclesonide ACE 80 microgram/dosis, aërosol, oplossing heeft een groene stofkap.

Ciclesonide ACE 160 microgram/dosis, aërosol, oplossing heeft een paarse stofkap

Ciclesonide ACE 320 microgram/dosis, aërosol, oplossing heeft een rode stofkap.

Verpakkingsgrootte: 1 inhalator met 120 afgemeten verstuivingen

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Patiënten moeten duidelijke instructies krijgen over het correcte gebruik van de inhalator (zie de bijsluiter).

Zoals geldt voor de meeste inhalatiegeneesmiddelen in houders onder druk, kan het therapeutische effect van dit geneesmiddel minder zijn wanneer de houder koud is. Ciclesonide ACE levert echter een constante dosis af tussen –10 °C en 40 °C.

Als de inhalator erg koud is, neem deze dan uit de plastic behuizing en verwarm deze voor gebruik een paar minuten in uw handen. Warm de inhalator nooit op een andere manier op.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ace Pharmaceuticals BV  
Scheepenveld 41  
3891 ZK Zeewolde  
Nederland  
+31 36 522 7201

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

|                                                        |            |
|--------------------------------------------------------|------------|
| Ciclesonide ACE 80 microgram/dosis, aërosol, oplossing | RVG 129120 |
| Ciclesonide ACE 160 microgram/dosis aërosol, oplossing | RVG 129122 |
| Ciclesonide ACE 320 microgram/dosis aërosol, oplossing | RVG 129123 |

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 en 4.2: 25 april 2024.