

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide 200 Cyclocaps, inhalatiepoeder in harde capsule 200 microgram.

Budesonide 400 Cyclocaps, inhalatiepoeder in harde capsule 400 microgram.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule Budesonide 200 Cyclocaps bevat 200 microgram budesonide

Elke harde capsule Budesonide 400 Cyclocaps bevat 400 microgram budesonide

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.

Budesonide 200 Cyclocaps: de capsules bestaan uit een lichtroze gedeelte en een kleurloos gedeelte en bevatten de inscriptie 'BUDE 200' en een logo.

Budesonide 400 Cyclocaps: de capsules bestaan uit een roze gedeelte en een kleurloos gedeelte en bevatten de inscriptie 'BUDE 400' en een logo.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma bronchiale.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient zijn of haar mond te spoelen met water na inhalatie van Budesonide Cyclocaps om het risico op oropharyngeale candidiasis te verminderen.

De onderhoudsdosering is individueel en dient de laagste dosering te zijn, waarbij de astma onder controle gehouden kan worden.

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 2

De gebruikelijke onderhoudsdosering voor volwassenen is 200-400 microgram 2 keer per dag. Bij ernstig astma of tijdens vermindering of beëindiging van de systemische behandeling met orale corticosteroiden bedraagt de dosering maximaal 1600 µg per dag in 4 doses op geleide van effectiviteitsmetingen.

De gebruikelijke onderhoudsdosering bij kinderen ouder dan 6 jaar is 100-200 µg 2 keer per dag. Budesonide Cyclocaps dienen dagelijks gebruikt te worden om de astma onder controle te brengen en te houden. Het kan 10 dagen duren, voordat de patiënt een verbetering van de astma merkt. De Cyclocaps zijn uitsluitend bestemd voor inhalatie met gebruikmaking van de Cyclohaler volgens de daarbij gevoegde gebruiksaanwijzing.

De dosering van 100 microgram is niet mogelijk met de capsules uit deze SPC.

Astma

Het gebruik van budesonide inhalatiepoeder kan orale glucocorticosteroiden vervangen of de dosis ervan significant verlagen terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt op budesonide inhalatiepoeder dient de patiënt in een betrekkelijk stabiele fase te verkeren. Budesonide inhalatiepoeder 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 corticosteroid (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 corticosteroid volledig door budesonide inhalatiepoeder te vervangen. In andere gevallen zal een lage dosis oraal corticosteroid gehandhaafd moeten worden. Een aantal patiënten zal tijdens de overschakeling van orale corticosteroid-therapie op budesonide inhalatiepoeder een verminderd algeheel steroid effect ervaren. Voor meer informatie over het afbouwen van corticosteroiden, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

- Longtuberculose en andere luchtweginfecties veroorzaakt door bacteriën of schimmels.
- Status astmaticus
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Budesonide Cyclocaps zijn niet geschikt om een astma-aanval die reeds begonnen is te verlichten. Hier is een kortwerkende bronchusverwijderaar voor aangewezen.

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 3

Overmatige mucusafscheiding in de luchtwegen kan verhinderen dat het middel de bronchioli bereikt. Indien binnen 10 dagen geen duidelijke reactie is opgetreden dient men naast de inhalatietherapie met budesonide een korte kuur (circa 2 weken) met systemische corticosteroiden in te stellen.

Bij patiënten die overgezet worden op inhalatietherapie met budesonide na langdurige behandeling met orale corticosteroiden, dient rekening gehouden te worden met een verstoorde hypothalamus-hypofysefunctie. Budesonide moet tezamen met de voor de patiënt gebruikelijke orale corticosteroiddosis worden gebruikt, waarna de orale steroïddosis geleidelijk wordt verlaagd. Het herstel van de bijnierfunctie kan tot 12 maanden duren, afhankelijk van de dosering en duur van de behandeling met orale corticosteroiden. De bijnierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden. Voor sommige patiënten is het raadzaam om een waarschuwingskaart bij zich te dragen, waarin op hun potentieel gevaarlijke toestand wordt gewezen. Toediening van systemische corticosteroiden kan nodig zijn tijdens fysiek belastende situaties, zoals ernstige infecties, traumata en chirurgische ingrepen.

Bij patiënten die alleen met budesonide behandeld worden, kan tijdens een exacerbatie van astma een aanvullende korte behandeling met een oraal corticosteroid nodig zijn.

Bij inhalatietherapie met budesonide worden lokaal in de luchtwegen hoge concentraties bereikt, terwijl systemische spiegels laag zijn. In vergelijking met orale toediening van corticosteroiden kan daarom met een veel lagere dosis worden volstaan. Bij hogere doseringen moet wel rekening gehouden worden met systemische bijwerkingen, vooral bij kinderen. Het is beschreven dat geïnhaleerde corticosteroiden de plasmacortisolspiegel verlagen, maar meestal blijft de cortisolspiegel binnen de normale grenzen. De verlaging van de plasmacortisolspiegel is afhankelijk van de dosering geïnhaleerde corticosteroiden. Een remming van de korte termijn groei van de onderste extremiteiten bij kinderen is beschreven en er zijn aanwijzingen dat het botmetabolisme bij volwassenen en kinderen gestoord zou kunnen worden door het gebruik van inhalatie-corticosteroiden. De klinische betekenis van deze meetbare effecten is echter nog niet vastgesteld.

Bij behandeling van patiënten met longafwijkingen, zoals bronchiëctasieën en pneumoconiose is, in verband met de mogelijkheid van schimmelinfecties, terughoudendheid geboden.

Inhalatiecorticosteroiden kunnen, vooral bij hoge en over langere periodes toegediende doses, tot systemische effecten leiden. Mogelijke systemische effecten omvatten o.a. het syndroom van Cushing, Cushing-achtige symptomen, remming van de bijnierschorsfunctie, vertraagde groei bij kinderen en jongeren, verminderde botdensiteit, cataract en glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen). Het is daarom van groot belang dat de dosis inhalatiecorticosteroiden op de laagste waarde wordt ingesteld, waarbij de symptomen effectief worden bestreden.

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 4

Leverfunctiestoornissen kunnen de eliminatie van corticosteroiden beïnvloeden, waardoor de eliminatiesnelheid vermindert en de systemische blootstelling verhoogd wordt. Houd hierbij rekening met mogelijke systemische bijwerkingen.

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol, HIV-proteaseremmers of andere krachtige CYP3A4 remmers moet vermeden worden. Als dit niet mogelijk is, dient de tijd tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn. Een dosisreductie van de budesonide kan ook overwogen worden (zie ook rubriek 4.5).

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met actieve of latente pulmonale tuberculose en bij patiënten met schimmel- of virale infecties van de luchtwegen.

Orale candidiasis kan zich voordoen bij inhalatietherapie met corticosteroiden. Deze infectie vereist mogelijk behandeling met geschikte antischimmeltherapie en in sommige patiënten kan staking van de behandeling noodzakelijk zijn (zie ook rubriek 4.2).

Evenals bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, die zich manifesteren door een onmiddellijke toename in benauwdheid na doseren. Indien dit optreedt, dient de behandeling met budesonide onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt dient te worden gecontroleerd en indien nodig, een alternatieve behandeling gestart.

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 serieuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Pediatrische patiënten

Het is aanbevolen de lengte van kinderen die langere tijd met corticosteroiden worden behandeld regelmatig te controleren. In geval van vertraagde groei dient herevaluatie van de therapie plaats te vinden. De voordelen van de corticosteroidtherapie en de potentiële risico's van groeisuppressie dienen zorgvuldig te worden overwogen. Daarnaast dient men verwijzing van de patiënt naar een kinderlongarts te overwegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. Remmers van dit enzym, zoals ketoconazol en itraconazol, kunnen daarom de systemische blootstelling aan budesonide

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 5

enkele keren verhogen, zie rubriek 4.4. Omdat er geen gegevens zijn die een doseringsaanbeveling ondersteunen, dient de combinatie vermeden te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een verlaging van de budesonidedosering zou eveneens overwogen kunnen worden.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Omdat de bijnierschorsfunctie onderdrukt kan worden, zou een ACTH-stimulatietest voor de diagnostisering van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten kunnen geven (lage waarden).

Beperkte gegevens over deze interactie van hoog gedoseerde, geïnhaleerde budesonide duiden er op dat een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels (gemiddeld 4-voudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerde budesonide (enkele dosis van 1000 µg).

Verhoogde plasmaconcentraties en verbeterde effecten van corticosteroiden zijn waargenomen bij vrouwen die ook met oestrogenen en contraceptieve steroïden werden behandeld. Er werd echter geen effect waargenomen met budesonide en gelijktijdige inname van laag gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten van prospectieve epidemiologische studies en wereldwijde post-marketing gegevens hebben niet geleid tot detectie van een verhoogd risico op bijwerkingen voor de foetus en het pasgeboren kind door gebruik van geïnhaleerd budesonide gedurende de zwangerschap. Zoals met andere geneesmiddelen geldt voor toediening van budesonide tijdens de zwangerschap dat de voordelen voor de moeder moeten worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Echter, in therapeutische doses van budesonide worden geen effecten op de zuigeling verwacht.

Budesonide kan gebruikt worden gedurende de periode van borstvoeden.

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 6

Onderhoudsbehandeling met budesonide voor inhalatie (200 of 400 µg tweemaal daags) in astmatische vrouwen die borstvoeding gaven, resulteerde in verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij zuigelingen.

In een farmacokinetiekstudie, was de geschatte inname van een zuigeling 0,3% van de dagelijkse dosering bij de moeder op beide dosisniveaus, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij zuigelingen werd geschat 1/600-ste te zijn van de concentraties in het plasma bij de moeder. Hierbij werd een volledige orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling verondersteld. Budesonideconcentraties in plasmamonsters van zuigelingen waren allemaal beneden de detectiegrens.

Op basis van gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide lineaire PK-eigenschappen vertoont binnen de therapeutische doseringsintervallen na nasale, geïnhaleerde, orale en rectale toedieningen van therapeutische budesonidedoses, wordt blootstelling van de zuigeling verondersteld laag te zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Budesonide Cyclocaps heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tekenen en symptomen van systemische glucocorticosteroid bijwerkingen kunnen zich incidenteel voordoen met geïnhaleerde glucocorticosteroiden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, duur van de blootstelling, gelijktijdige en eerdere corticosteroidblootstelling en individuele gevoeligheid.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Budesonide Cyclocaps.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 7

Orgaansysteem	Zeer Vaak (>1/10)	Vaak (>1/100, <1/10)	Soms (>1/1000, <1/100)	Zelden (>1/10000, <1/1000)	Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen (<1/10000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candidainfecties in de mond- en keelholte				
Immuunsysteem aandoeningen				Directe en vertraagde overgevoeligheidsreacties inclusief rash, contact dermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen				Tekenen en symptomen van systemische corticosteroïd effecten, inclusief bijnierschors suppressie en groeivertraging*		
Psychische stoornissen			Angst, depressie	Rusteloosheid Zenuwachtigheid Gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)		Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen en agressie
Zenuwstelselaandoeningen			Tremor			
Oogaandoening			Cataract, wazig			Glaucoom

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 8

Orgaansysteem	Zeer Vaak (>1/10)	Vaak (>1/100, <1/10)	Soms (>1/1000, <1/100)	Zelden (>1/10000, <1/1000)	Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen (<1/10000)	Niet bekend
en			zien (zie ook rubriek 4.4)			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumafdoeningen		Hoest, geïrriteerde keel		Paradoxe bronchospasmen Dysfonie, Heesheid		
Huid- en onderhuidsaandoeningen				Blauwe plekken		
Skeletspierstelsel- en bindweefsaandoeningen			Spierspasme			

* zie de subrubriek 'Pediatrie patiënten'.

In placebo-gecontroleerde studies werd cataract ook soms in de placebogroep gemeld.

Klinische trials met 13119 patiënten met geïnhaleerd budesonide en 7278 patiënten zijn samengevoegd. De frequentie van angst was 0.52% bij geïnhaleerd budesonide en 0.63% bij placebo; van depressie was dat 0.67% bij geïnhaleerd budesonide en 1.15% bij placebo.

Na vermindering van de dosering wordt de eventuele heesheid meestal minder. Lokale Candida-infecties zijn snel te bedwingen met lokale anti-mycotische therapie, zonder noodzaak de behandeling met budesonide te onderbreken. Om de kans op lokale Candida-infecties te verkleinen verdient het aanbeveling de mond goed met water te spoelen en vervolgens het spoelwater uit te spugen. Substitutie van systemisch werkzame corticosteroiden door inhalatietherapie met budesonide kan allergieën aan de dag brengen, zoals rhinitis en eczeem, die voorheen door de systemische corticosteroiden onderdrukt werden. Ook kunnen patiënten tijdens de overschakeling last krijgen van vermoeidheid, hoofdpijn, pijn in de spieren en gewrichten en soms misselijkheid en braken. Gedragsstoornissen (bedplassen, agressiviteit, slapeloosheid, hyperactiviteit, driftbuien) bij kinderen zijn beschreven.

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 9

Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) kunnen voorkomen. De frequentie hiervan is onbekend.

Er is een verhoogd risico van longontsteking bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde COPD die beginnen met inhalatie corticosteroiden. Echter, een gewogen beoordeling van 8 gepoolde klinische studies bij 4643 COPD patiënten die met budesonide werden behandeld en 3643 patiënten die gerandomiseerd waren naar non-ICS behandelingen toonden geen verhoogd risico aan voor longontsteking. De resultaten van de eerste 7 van deze 8 studies werden gepubliceerd als meta-analyse.

Pediatrische patiënten

Systemische en inhalatiecorticosteroiden kunnen een vermindering in de groeisnelheid veroorzaken bij pediatrische patiënten. Er zijn geen langetermijnstudies uitgevoerd bij pediatrische patiënten die behandeld worden met budesonide capsules. Op basis van de beschikbare gegevens van kortetermijnstudies (zie rubriek 5.1) komt het algeheel waargenomen veiligheidsprofiel van budesonide bij pediatrische patiënten overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Vanwege het risico van groeivertraging bij kinderen, dient de groei gevolgd te worden 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

Acute overdosering met budesonide, zelfs in excessieve doseringen, wordt niet verwacht een klinisch probleem te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Budesonide is een corticosteroid met een hoge lokale activiteit en een geringe systemische activiteit. Door regelmatig gebruik van budesonide vermindert de chronische ontsteking in de astmatische

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 10

luchtwegen, waardoor de bronchiale hyperreactiviteit afneemt, de longfunctie verbetert, astma symptomen afnemen en astma-exacerbaties verminderd worden.

Klinische veiligheid

Pediatrische patiënten

Spleetlamponderzoek werd uitgevoerd bij 157 kinderen (in de leeftijd van 5-16 jaar) die met een gemiddelde dagelijkse dosering van 504 µg gedurende 3-6 jaar behandeld werden. De bevindingen werden vergeleken met 111 astmatische leeftijdsgenoten. Geïnhaleerde budesonide werd niet geassocieerd met een toename in het optreden van posterior subcapsulair cataract.

Studie D9422C0001 was een open-label, ongecontroleerde studie opgezet om Entocort te evalueren in 108 pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar) met een diagnose van milde tot matige ziekte van Crohn van het ileum en/of colon ascendens.

De mediane duur van blootstelling aan de behandeling met Entocort was 58 dagen (bereik: 5 dagen tot 90 dagen). De patiënten kregen eenmaal daags een orale dosering Entocort afhankelijk van het lichaamsgewicht. Patiënten met een lichaamsgewicht ≤25 kg kregen eenmaal daags 6 mg gedurende 8 weken; patiënten met een lichaamsgewicht >25 kg kregen eenmaal daags 9 mg gedurende 8 weken. Tijdens de 8 weken behandeling was er een vermindering van de gemiddelde (±SD) PCDAI score van 19,1 (±10,1) tot 9,1 (± 8,5), wat wijst op een verbetering van de ziekteactiviteit; met een verbetering van de gemiddelde (±SD) IMPACT 3 score van 132,1 (±18,8) naar 140,9 (±16,9). Bijwerkingen werden waargenomen met eenzelfde frequentie en ernst als bij volwassenen en waren meestal gerelateerd aan de ziekte van Crohn, de puberteit en glucocorticoïd-gerelateerde bijwerkingen.

Studie D9422C00002 was een open-label, niet-vergelijkende studie opgezet om Entocort 6 mg eenmaal daags te evalueren als onderhoudsbehandeling bij 50 pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar) met een diagnose van milde tot matige ziekte van Crohn van het ileum en/of colon ascendens die in klinische remissie (PCDAI ≤10) waren. De behandeling bestond uit een 12 weken durende onderhoudsbehandelingsfase van 6 mg eenmaal daags, en een afbouwfase van 2 weken tot 3 mg eenmaal daags. De mediane duur van blootstelling aan de behandeling met Entocort was 98,5 dagen (bereik: 11 dagen tot 135 dagen). De meeste patiënten bleven in klinische remissie, want er waren geen grote veranderingen in de gemiddelde PCDAI samengestelde score of in de IMPACT 3 score. Gemiddelde (SD) PCDAI was 4,85 (3,62) bij aanvang en 6,89 (8,08) na 12 weken onderhoudsbehandeling met Entocort 6 mg per dag. Op dezelfde tijdstippen was de gemiddelde IMPACT3 score 145,62 (12,43) en 146,98 (15,48), respectievelijk. Bijwerkingen werden waargenomen met eenzelfde frequentie en ernst als bij volwassenen, en waren meestal gerelateerd aan de ziekte van Crohn, de puberteit en mogelijke glucocorticoïd-gerelateerde bijwerkingen.

Invloed op de plasmacortisolspiegel

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum: 20 oktober 2022
Blz. : 11

In onderzoek met gezonde vrijwilligers is aangetoond dat budesonide inhalatiepoeder een dosis gerelateerd effect heeft op de plasmacortisolspiegel en de concentratie cortisol in de urine. In de aanbevolen dosering veroorzaakt budesonide inhalatiepoeder significant minder effect op de bijnierschorsfuncties dan prednison 10 mg, zoals aangetoond in ACTH-stimulatietesten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale inhalatie van budesonide inhalatiepoeder, treden binnen 30 minuten budesonidepiekplasmaconcentraties op van (4.0 nmol/l na een dosis van 800 µg). De maximale plasmaconcentratie en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd curve nemen lineair toe met de dosis, maar deze zijn lichtelijk (20-30%) hoger na herhaalde doses (3 weken durende behandeling) dan na een enkele dosis. Bij gezonde vrijwilligers werd de longdepositie van de afgemeten dosis geschat op 34% ±10% (rekenkundig gemiddelde ± SD), terwijl 22% achterbleef in het mondstuk en de rest (ongeveer 45% van de afgemeten dosis) werd ingeslikt.

Distributie

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

Metabolisme

Budesonide wordt in sterke mate (≈ 90%) door biotransformatie in de lever omgezet in metabolieten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metabolieten, het 6β-hydroxybudesonide en het 16α-hydroxyprednisolon, is minder dan 1% van de activiteit van budesonide. Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, een subfamilie van het cytochroom P450.

Eliminatie

De metabolieten worden als zodanig of geconjugeerd 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 een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 2-3 uur na een intraveneuze toediening.

Lineariteit

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

Pediatrische patiënten

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 12

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. Bij astmatische kinderen die met budesonide inhalatiepoeder werden behandeld (800 µg enkele dosis), werd de plasmaconcentratie C_{max} (4.85 nmol/l) op 13,8 minuten na inhalatie bereikt en nam daarna snel af. De AUC was 10,3 nmol*u/l. De AUC-waarde is in het algemeen vergelijkbaar met die welke is waargenomen bij volwassenen met dezelfde dosis. Bij kinderen, echter, neigt de C_{max}-waarde hoger te zijn. Longdepositie bij kinderen (31% van de nominale dosis) is vergelijkbaar met die gemeten bij gezonde volwassenen (34% van de nominale dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Op onderstaande wijze bewaard, is dit product houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. De houdbaarheid bedraagt 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
In de goed gesloten verpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

BUDESONIDE 200 – 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 20 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Blz. : 13

Budesonide Cyclocaps is verpakt in blisterverpakkingen à 30, 60 en 120 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 18062, Budesonide 200 Cyclocaps.
RVG 18063, Budesonide 400 Cyclocaps.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 1995
Datum van laatste verlenging: 13 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 3, 4.2, 8 en 9: 8 december 2022.

1022.27v.FN