

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 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

Dosering

De dosering van Budesonide Cyclocaps is individueel.

Aanvangsdosering

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 2

Bij aanvang van de inhalatietherapie bedraagt de dosering 2 tot 4 maal daags 1 inhalatie van Budesonide 200/400 Cyclocaps. Bij ernstig astma of tijdens vermindering of beëindiging van de systemische behandeling met orale corticosteroïden bedraagt de dosering maximaal 1600 microgram per dag in 2 tot 4 doses.

Kinderen ouder dan 6 jaar:

Bij aanvang van de inhalatietherapie met corticosteroïden bedraagt de dosering 2 tot 4 maal daags 1 inhalatie (maximaal 400 microgram) per dag van budesonide 100 of 200 microgram. De dosering van 100 microgram is niet mogelijk met de capsules uit deze SPC. Tijdens perioden met ernstig astma en tijdens vermindering of beëindiging van de systemische behandeling met orale corticosteroïden bedraagt de aanvangsdosering per inhalatie maximaal 400 microgram per dag in 2 tot 4 doses.

Onderhoudsdosering

Deze is individueel en dient zo laag mogelijk te zijn.

Twee maal daagse toediening ('s morgens en 's avonds) is meestal voldoende.

Bij mild persisterende astma kan, indien met een lage dosering Budesonide Cyclocaps (400 microgram /dag) kan worden volstaan, geprobeerd worden dit als een éénmaal daagse dosering te geven.

Bij verergering van de astmatische klachten dienen zowel de toedieningsfrequentie als de totale dagdosering te worden verhoogd. Bij matig persisterend astma en exacerbaties van astma bronchiale kan vier maal daagse toediening voordeel bieden.

Verbetering van de symptomen van astma bronchiale kan binnen 24 uur na aanvang van de behandeling met Budesonide Cyclocaps optreden. Het duurt 1 tot 2 weken voordat een maximaal therapeutisch effect bereikt wordt.

Bij patiënten waarbij een onvoldoende therapeutisch effect wordt bereikt, wordt aangeraden eerst de dosering Budesonide Cyclocaps te verhogen alvorens orale corticosteroïden toe te voegen. Het risico op systemische bijwerkingen wordt op deze manier zoveel mogelijk beperkt.

Nog niet met corticosteroïden behandelde patiënten

Behandeling met de aanbevolen dosering Budesonide Cyclocaps geeft als regel binnen ongeveer een week een therapeutisch effect te zien. Bepaalde patiënten kunnen echter een dusdanige hoeveelheid mucussecreet in de bronchi hebben dat de werkzame stof van Budesonide Cyclocaps niet in de slijmvliezen van de bronchi kan penetreren. In die gevallen is het wenselijk om eerst een korte kuur (circa 2 weken) orale corticosteroïden naast Budesonide Cyclocaps te geven. De orale kuur wordt aangevangen met een vrij hoge dosering corticosteroïd die dan geleidelijk wordt verlaagd. Hierna is een onderhoudsdosering met Budesonide Cyclocaps voldoende.

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 3

Bij een eventuele ernstige exacerbatie kan zonodig de dosering van Budesonide Cyclocaps verhoogd worden of een kortdurende aanvullende behandeling met orale corticosteroiden gegeven worden. Een luchtweginfectie dient zo nodig met een antibioticum behandeld te worden.

Patiënten die inhalatiecorticosteroiden gebruiken

Om het risico op orofaryngeale candidiasis te minimaliseren, dient de patiënt zijn mond te spoelen na de inhalatie.

Patiënten die orale corticosteroiden gebruiken

Overschakeling van patiënten die orale corticosteroiden gebruiken op Budesonide Cyclocaps vereist speciale zorg, hoofdzakelijk veroorzaakt door het langzame herstel van de verstoorde hypothalamus-hypofyse functies door langdurige behandeling met orale corticosteroiden.

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.

Vroegere symptomen zoals rhinitis of eczeem kunnen terugkeren en ook kunnen patiënten last hebben van vermoeidheid, hoofdpijn, pijn in de spieren en gewrichten en soms misselijkheid en braken. In deze gevallen kan een actieve ondersteuning van de arts om het gebruik van Budesonide Cyclocaps te continueren noodzakelijk zijn.

De tijdsduur die het lichaam nodig heeft om weer voldoende natuurlijke corticosteroiden te produceren kan lang zijn. Tijdens fysiek belastende situaties zoals ernstige infecties, traumata en chirurgische ingrepen is het noodzakelijk de patiënt een extra dosis orale corticosteroiden te geven.

Bij acute exacerbaties van astma, vooral wanneer deze samengaan met verhoogde viscositeit en ophoping van het slijm kan een aanvullende korte behandeling met een oraal corticosteroid vereist zijn.

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 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.

Patiënten die een noodbehandeling met een hoge dosering corticosteroiden of een verlengde behandeling met de maximale aanbevolen dosering inhalatiecorticosteroiden nodig hebben, kunnen eveneens een verhoogd risico lopen. Deze patiënten kunnen, wanneer zij blootgesteld worden aan stress, klachten en verschijnselen vertonen van bijnierschorsinsufficiëntie. Gedurende perioden van stress en een electieve operatie, dient additionele systemische corticosteroid bescherming te worden overwogen

Zoals met andere inhalatietherapie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met onmiddellijke toename van piepende ademhaling na het doseren. Indien dit optreedt, dient de behandeling met inhalatie budesonide onmiddellijk gestaakt te worden. De patiënt moet beoordeeld worden en een alternatieve behandeling ingesteld indien nodig.

Indien de behandeling met kortwerkende bronchusverwijders onvoldoende effect resulteert of indien meer inhalaties dan gebruikelijk nodig zijn dient medische hulp te worden ingeroepen. In deze gevallen moet de noodzaak overwogen worden de behandeling aan te passen met ontstekingsremmende middelen, bijvoorbeeld verhoging van de dosering ICS, zoals bijvoorbeeld budesonide of een kuur met een oraal glucocorticosteroid.

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.

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 5

Sommige patiënten hebben specifieke klachten tijdens het uitsluipen van de behandeling met orale glucocorticosteroiden, bijvoorbeeld pijn in spieren en gewrichten. Aan een algeheel verminderd steroïd effect moet worden gedacht indien in zeldzame gevallen klachten optreden zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid of braken. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosering van het orale glucocorticosteroid soms noodzakelijk. Vervanging van de behandeling met orale glucocorticosteroiden door behandeling met inhalatiecorticosteroiden kan in sommige gevallen allergieën, zoals rhinitis of eczeem, die tevoren door de systemische behandeling werden onderdrukt, ontmaskeren. Deze allergieën kunnen systemisch behandeld worden met antihistaminica of met lokale middelen.

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.

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

De farmacokinetiek van budesonide na intraveneuze toediening was echter gelijk bij cirrotische patiënten en bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening van budesonide werd bij patiënten met leverfunctiestoornissen wel een effect op de farmacokinetiek gezien: de systemische beschikbaarheid nam toe. De klinische relevantie voor behandeling met Budesonide Cyclocaps is gering, aangezien de orale bijdrage aan de systemische beschikbaarheid na inhalatie zeer gering is.

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

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 6

mogelijk te zijn. De klinische relevantie hiervan is beperkt bij behandeling van korte duur (1-2 weken), maar moet in overweging worden genomen tijdens behandelingen van langere duur.

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. Behandeling met corticosteroiden kan sommige symptomen van longtuberculose en andere bacteriële luchtwegaandoeningen, alsmede door schimmels en virussen teweeggebrachte luchtweginfecties maskeren. Ook kan longtuberculose weer actief worden bij (her)introdactie van inhalatiecorticosteroiden.

Bij behandeling van astmapatiënten met luchtweginfecties dient hiermee rekening te worden gehouden, maar zowel de astma als de luchtweginfectie dient adequaat behandeld te worden.

Bij een eventuele exacerbatie kan zondig de dosering van Budesonide Cyclocaps verhoogd worden of een kortdurende aanvullende behandeling met orale corticosteroiden gegeven worden.

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).

Indien chronisch excessieve doseringen worden gebruikt kunnen systemische glucocorticosteroïdeffecten optreden, zoals hypercorticisme en bijniersuppressie.

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.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden.

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

Pediatrie patiënten

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 7

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 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.

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).

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.

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.

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

Bij gebruik van de aanbevolen doseringen budesonide heeft cimetidine een gering, maar klinisch niet relevant effect op de farmacokinetiek van oraal toegediend budesonide.

Mogelijke invloed van Budesonide Cyclocaps op andere geneesmiddelen

Er zijn geen interacties waargenomen tussen budesonide en andere geneesmiddelen welke gebruikt

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 8

worden bij de behandeling van astma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De meeste resultaten uit prospectieve, epidemiologische studies en uit wereldwijde post marketing ervaring hebben geen verhoogd risico op bijwerkingen aangetoond bij de foetus en de pasgeborene na gebruik van budesonide per inhalatie tijdens de zwangerschap. Het voortzetten van een adequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap is zowel voor de foetus als voor de moeder van belang.

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.

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.

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 9

4.8 Bijwerkingen

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:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeervelden ($< 1/10.000$)

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

Orgaansysteem	Zeervaa	Vaak	Soms	Zelden	Zeervelden, inclusief incidentele meldingen	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candida infecties in de mond- en keelholte				
Immuunsysteem-aandoeningen				directe en vertraagde overgevoeligheidsreacties inclusief rash, contact-dermatitis, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reactie		

Gerenvooidere versie

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum: 29 januari 2024

Bladzijde: 10

Orgaansysteem	Zeer Vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen	Niet bekend
Endocriene aandoeningen				tekenen en symptomen van systemische corticosteroid effecten, inclusief bijnierschors suppressie en groeivertraging*		
Psychische stoornissen			angst, depressie, slaapstoornissen, psychomotorische hyperactiviteit, agressie	rusteloosheid, zenuwachtigheid, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)		
Zenuwstelselaandoeningen			tremor			
Oogaandoeningen			cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)			glaucoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		hoest, heesheid, geïrriteerde keel		paradoxe bronchospasmen, dysfonie		
Huid- en onderhuidaandoeningen				blauwe plekken		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			spierspasme			

* zie de subrubriek 'Pediatrie patiënten'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Systemische bijwerkingen

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 11

Incidenteel kunnen tekenen of symptomen van systemische corticosteroïde bijwerkingen optreden tijdens het gebruik van inhalatiecorticosteroïden. Waarschijnlijk is de kans afhankelijk van de dosering, de blootstellingsduur, gelijktijdige en voorafgaande blootstelling aan corticosteroïden en individuele gevoeligheid.

Cataract

Tijdens placebo-gecontroleerde studies werd de bijwerking cataract ook gerapporteerd in de placebogroep met dezelfde frequentie (soms) als in de budesonidegroep.

Psychische stoornissen

Gegevens uit klinische studies met 13119 patiënten die budesonide per inhalatie kregen en 7278 patiënten die placebo kregen, zijn gepoold. De frequentie van de bijwerking rusteloosheid was 0,52% bij budesonide per inhalatie en 0,63% bij placebo. De frequentie van de bijwerking depressie was 0,67% bij budesonide per inhalatie 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 corticosteroïden door inhalatietherapie met budesonide kan allergieën aan de dag brengen, zoals rhinitis en eczeem, die voorheen door de systemische corticosteroïden 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.

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 corticosteroïden. 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.

Pediatrie patiënten

Systemische en inhalatiecorticosteroïden kunnen een vermindering in de groeisnelheid veroorzaken bij pediatrie patiënten. Er zijn geen langetermijnstudies uitgevoerd bij pediatrie patiënten die behandeld worden met budesonide capsules. Op basis van de beschikbare gegevens van

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum: 29 januari 2024

Bladzijde: 12

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

Farmacotherapeutische groep: andere geneesmiddelen tegen benauwdheidsklachten, te inhaleren geneesmiddelen, glucocorticoïden, ATC-code R03B A02.

Budesonide is een corticosteroïd met een hoge lokale activiteit en een geringe systemische activiteit. Door regelmatig gebruik van budesonide vermindert de chronische ontsteking in de astmatische luchtwegen, waardoor de bronchiale hyperreactiviteit afneemt, de longfunctie verbetert, astma symptomen afnemen en astma-exacerbaties verminderd worden.

Budesonide, als onderhoudstherapie, dempt de bronchiale hyperreactiviteit na provocatie met histamine of metacholine in daarvoor gevoelige patiënten.

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

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum: 29 januari 2024

Bladzijde: 13

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 (\pm SD) PCDAI score van 19,1 ($\pm 10,1$) tot 9,1 ($\pm 8,5$), wat wijst op een verbetering van de ziekteactiviteit; met een verbetering van de gemiddelde (\pm SD) IMPACT 3 score van 132,1 ($\pm 18,8$) naar 140,9 ($\pm 16,9$). 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

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.

Een therapeutisch effect van budesonide kan in het algemeen binnen 10 dagen worden gezien. Het kan echter een aantal weken duren aler een maximaal effect wordt bereikt.

In klinisch onderzoek is aangetoond dat budesonide een goede werking uitoefent bij astma

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 14

bronchiale en dat de bijwerkingen bij onderhoudstherapie meestal van lichte aard zijn.

Groei

Beperkte gegevens uit langlopend onderzoek wijzen erop dat de meeste kinderen en adolescenten die met geïnhaleerd budesonide worden behandeld, uiteindelijk hun beoogde volwassen lengte bereiken. Er is echter wel een aanvankelijke kleine, maar over het algemeen voorbijgaande groeivertraging (ca. 1 cm) waargenomen. Die treedt meestal op binnen het eerste jaar van behandeling. In een dubbelblinde langetermijnstudie waarin de dosering van budesonide in het algemeen niet was getitreerd naar de laagst mogelijke werkzame dosis, werden kinderen en adolescenten die behandeld waren met geïnhaleerd budesonide gemiddeld 1,2 cm korter op volwassen leeftijd dan kinderen en adolescenten die waren gerandomiseerd naar placebo. Zie de aanbevelingen in rubriek 4.2 over de onderhoudsdosering en de waarschuwing in rubriek 4.4 over het controleren van de groei bij kinderen.

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.

Van de ingeslikte fractie wordt ca. 90% geïnactieveerd bij de eerste passage door de lever.

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 metaboliëten met een geringe glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metaboliëten, 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

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 15

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 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

De in dierstudies waargenomen effecten zijn het gevolg van een verhoogde farmacologische werking. Preklinische data van studies naar de chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit wezen in het therapeutische dosisbereik niet op de bijzondere risico's voor mensen. In dierstudies bleken hoge doseringen van glucocorticosteroiden zoals budesonide geboortefwijkingen te veroorzaken zoals open gehemelte en skeletafwijkingen. Het wordt niet waarschijnlijk geacht dat vergelijkbare effecten optreden bij mensen in therapeutische doseringen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 16

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 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.

Gerenvooidere versie

**BUDESONIDE 200 CYCLOCAPS
BUDESONIDE 400 CYCLOCAPS
inhalatiepoeder in harde capsule**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: 29 januari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde: 17

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 rubriek 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1 t/m 5.3: 28 februari 2024

0124.30v.FN