

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budenofalk Schuim, 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis bevat 2 mg budesonide.

Hulpstoffen met bekend effect: cetylalcohol, propyleenglycol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Schuim voor rectaal gebruik.
Beschrijving: wit tot grijs-wit, romig, stevig schuim.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van actieve colitis ulcerosa, waarbij het rectum en/of sigmoid is aangedaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
Eenmaal daags een dosis van 2 mg budesonide.

Ouderen
Doseren als onder: "Volwassenen". De ervaring bij ouderen met Budenofalk Schuim is echter beperkt.

Kinderen en adolescenten (18 jaar of jonger)
Budenofalk Schuim wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten (18 jaar of jonger) vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Budenofalk Schuim dient vóór de nacht te worden ingebracht.

Op de spuitbus wordt eerst een applicator bevestigd en deze wordt gedurende ongeveer 15 seconden geschud voordat de applicator, zo ver als nog als aangenaam ervaren wordt, in het rectum wordt ingebracht. Let op dat de dosering uitsluitend voldoende accuraat is indien de dop van de flacon zo veel mogelijk naar beneden wijst. Om een dosis Budenofalk Schuim toe te dienen dient de dop van de flacon volledig ingedrukt te worden en daarna zeer langzaam te worden losgelaten. Na de toediening moet de applicator nog 10 -15 seconden in positie worden gehouden voordat deze kan worden teruggetrokken uit het rectum.

De beste resultaten worden verkregen wanneer de darmen zijn geledigd vóór toediening van Budenofalk Schuim.

De gebruiksduur wordt door de arts bepaald. In het algemeen geldt dat een acute episode van colitis ulcerosa na 6 - 8 weken vermindert. Daarna dient Budenofalk Schuim niet te worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Budenofalk Schuim moet niet gebruikt worden door patiënten met:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met Budenofalk Schuim resulteert in lagere systemische glucocorticosteroïdenspiegels dan behandeling met conventionele orale glucocorticosteroïden. Overschakeling van andere corticosteroïdentherapie kan leiden tot symptomen die gerelateerd zijn aan de verandering van de systemische corticosteroïdenspiegels.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaucoom, cataract, een familie-anamnese van diabetes mellitus of glaucoom, of elke andere aandoening waarbij glucocorticosteroïden ongewenste effecten kunnen hebben.

Systemische effecten van glucocorticosteroïden kunnen optreden, met name wanneer het voorgeschreven wordt in hoge dosering en gedurende langere tijd. Dergelijke effecten zijn onder andere Cushing-syndroom, onderdrukking van de bijnier, groeivertraging, verminderde botdichtheid, cataract, glaucoom en een grote verscheidenheid aan psychische/gedragseffecten (zie rubriek 4.8).

Infectie

Onderdrukking van de inflammatoire respons en immunofunctie verhoogt het risico op infecties en de ernst daarvan. Het risico van verergering van bacteriële, schimmel-, amoëbe en virale infecties tijdens behandeling met glucocorticosteroïden moet zorgvuldig overwogen worden. De klinische presentatie kan vaak atypisch zijn en ernstige infecties zoals septicaemie en tuberculose kunnen gemaskeerd worden en daardoor een gevorderd stadium bereiken alvorens ze herkend worden.

Waterpokken

Waterpokken is een specifieke zorg omdat deze normaal lichte ziekte fataal kan zijn bij immunodeficiënte patiënten. Patiënten die deze ziekten niet hebben gehad, moet geadviseerd worden om intensief persoonlijk contact met waterpokken of herpes zoster te vermijden en om, wanneer ze blootgesteld zijn, zich dringend medisch te laten onderzoeken. Wanneer de patiënt een kind is, dan moeten de ouders bovenstaand advies krijgen. Passieve immunisatie met het Varicella-Zoster immunoglobuline (VZIG) is noodzakelijk bij blootgestelde niet-immunodeficiënte patiënten die systemische glucocorticosteroïden krijgen of deze in de afgelopen 3 maanden gebruikt hebben. Deze immunisatie moet gegeven worden binnen 10 dagen na blootstelling aan de waterpokken. Wanneer de diagnose waterpokken vastgesteld is, vraagt de ziekte specialistische zorg en dringende behandeling. De glucocorticosteroïden moeten niet gestaakt worden en de dosering moet mogelijk verhoogd worden.

Mazelen

Patiënten met stoornissen van het immuunsysteem die in contact zijn geweest met mazelen moeten, indien mogelijk, normale immunoglobulines krijgen zo snel mogelijk na de blootstelling.

Vaccins

Levende vaccins moeten niet gegeven worden aan individuen die chronisch glucocorticosteroïden gebruiken. De antilichaamrespons op andere vaccins kan verminderd zijn.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Gebaseerd op ervaringen met patiënten in een vergevorderd stadium van primaire biliaire cirrose (PBC) met levercirrose wordt een verhoogde systemische beschikbaarheid van budesonide verwacht bij alle patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Desondanks, was budesonide in dagelijkse

doseringen van 9 mg veilig en werd goed verdragen bij patiënten met een leverziekte zonder levercirrose. Er is geen bewijs dat een specifieke doseringsaanbeveling noodzakelijk is bij patiënten met niet-cirrotische leverziekten of een licht verminderde leverfunctie.

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.

Overige

Glucocorticosteroiden kunnen een suppressie van de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnieras) veroorzaken en de stressrespons verminderen. Wanneer patiënten chirurgische ingrepen of andere stresssituaties moeten doorstaan, is supplementaire systemische behandeling met glucocorticosteroiden aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere CYP3A4 remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Budenofalk Schuim bevat cetylalcohol en propyleenglycol, die lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Hartglycosiden

De werking van de glycoside kan worden versterkt door kaliumgebrek.

Diuretica

Kaliumuitscheiding kan verhoogd zijn.

Farmacokinetische interacties

Cytochroom P450

- CYP3A4-remmers

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A4-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.

Gelijktijdige inname van ketoconazol 200 mg eenmaal daags oraal en een enkelvoudige dosis budesonide (3 mg) verhoogde de plasmaconcentraties van budesonide ongeveer zesvoudig.

Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd ingenomen, nam de concentratie ongeveer drievoudig toe. Omdat er niet genoeg gegevens zijn om doseeraanwijzingen te geven, moet de combinatie vermeden worden.

Andere sterke remmers van CYP3A4 zoals ritonavir, itraconazol, claritromycine en grapefruitsap kunnen waarschijnlijk ook aanleiding geven tot een relevante toename van de plasmaconcentraties van budesonide. Daarom moet gelijktijdige inname van budesonide vermeden worden.

- CYP3A4-inductoren

Stoffen of geneesmiddelen zoals carbamazepine en rifampicine, die CYP3A4 induceren, kunnen de systemische, maar ook de lokale beschikbaarheid van budesonide in het darmslijmvlies reduceren. Een aanpassing van de budesonidedosering kan nodig zijn.

- CYP3A4-substraten
Stoffen of geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 kunnen competitie aangaan met budesonide. Dit kan leiden tot een verhoogde budesonideplasmaconcentratie wanneer de competitie plaatsvindt met een substantie die een sterkere affiniteit heeft voor CYP3A4, of - wanneer budesonide sterker bindt aan CYP3A4 - tot een verhoogde plasmaconcentratie van de concurrerende substantie met als gevolg dat een dosisaanpassing/-reductie van dit geneesmiddel noodzakelijk kan zijn.

Verhoogde plasma concentraties en toegenomen effecten van glucocorticosteroiden zijn gerapporteerd bij vrouwen die ook oestrogenen of orale contraceptiva kregen, maar dit is niet geobserveerd met laaggedoseerde combinatie-contraceptiva.

Omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan worden door behandeling met budesonide, kan een ACTH-stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten (lage waarden) opleveren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Toediening tijdens de zwangerschap moet vermeden worden tenzij er dringende redenen zijn voor een behandeling met Budenofalk Schuim. Er zijn weinig gegevens over uitkomsten van zwangerschappen na orale toediening van budesonide aan mensen. Hoewel gegevens over gebruik van budesonide per inhalatie tijdens een zeer groot aantal blootgestelde zwangerschappen geen aanwijzingen geven voor schadelijke effecten, is de verwachte maximale budesonideconcentratie in plasma hoger bij de behandeling met Budenofalk Schuim vergeleken met budesonide per inhalatie. In zwangere dieren is gebleken dat budesonide, net zoals andere glucocorticosteroiden, afwijkingen van de foetale ontwikkeling kan veroorzaken (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens is niet vastgesteld.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in moedermelk (gegevens over excretie na gebruik per inhalatie zijn beschikbaar). Desondanks, zijn er slechts minimale effecten op het kind gevonden na toediening van Budenofalk Schuim binnen de therapeutische breedte. Er zal een beslissing genomen moeten worden om hetzij te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met de behandeling met budesonide, rekening houdend met het voordeel van het krijgen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van budesonide op menselijke vruchtbaarheid. De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed als gevolg van behandeling met budesonide in dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt bij de evaluatie van bijwerkingen:

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).

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie volgens MedDRA | Bijwerking |
|--|----------------------------------|--|
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Vaak | Het syndroom van Cushing: bv. met vollemaansgezicht, obesitas van de romp, afgenomen glucosetolerantie, diabetes mellitus, hypertensie, natriumretentie met oedeem, toegenomen kaliumexcretie, inactiviteit of atrofie van de adrenale cortex, rode striae, steroïden acne, verstoring van de secretie van geslachtshormonen (met als gevolg bv. amenorroe, hirsutisme, impotentie). |
| | Zeer zelden | Groeiachterstand bij kinderen. |
| <i>Oogaandoeningen</i> | Zelden | Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4). |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | Vaak | Dyspepsie |
| | Soms | Gastroduodenaal ulcus |
| | Zelden | Pancreatitis |
| | Zeer zelden | Constipatie |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | Vaak | Toegenomen risico op een infectie. |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | Vaak | Spier- en gewrichtspijn, spierzwakte en stuiptrekkingen, osteoporose. |
| | Zelden | Osteonecrose |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | Vaak | Hoofdpijn. |
| | Zeer zelden | Pseudotumor cerebri inclusief papiloedeem bij jongvolwassenen. |
| <i>Psychische stoornissen</i> | Vaak | Depressie, prikkelbaarheid, euforie. |
| | Soms | Psychomotorische hyperactiviteit, angst |
| | Zelden | Agressie |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | Vaak | Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contact dermatitis. |
| | Zelden | Ecchymose |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | Zeer zelden | Toegenomen risico op trombose, vasculitis (ontweningsverschijnsel na langetermijnbehandeling). |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | Vaak | Brandend gevoel in rectum en pijn |
| | Zeer zelden | Vermoeidheid, malaise. |

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek met Budenofalk Schuim (frequentie: soms): verhoogde eetlust, toegenomen erythrocytenbezinkingssnelheid, leukocytose, nausea, buikpijn, flatulentie, paresthesieën in de abdominale regio, anusfissuur, afteuze stomatitis, frequente defecatie-drang, rectale bloeding, stijging van transaminasen (ASAT, ALAT), toename in parameters van cholestase (GGT, AP), verhoging van amylase, verandering in cortisol, urineweginfectie, duizeligheid, reukstoornissen, slapeloosheid, toegenomen transpiratie, asthenie, toename van lichaamsgewicht.

De meeste bijwerkingen vermeld in deze samenvatting van de productkenmerken kunnen ook verwacht worden voor behandelingen met andere glucocorticosteroiden.

Incidenteel kunnen bijwerkingen optreden die karakteristiek zijn voor systemisch werkzame glucocorticosteroiden. Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van dosering, behandelingsduur, gelijktijdige of eerdere behandeling met andere glucocorticosteroiden en individuele gevoeligheid.

Sommige van de bijwerkingen werden gemeld na langdurig gebruik van oraal toegediend budesonide.

Als gevolg van de lokale werking is het risico op bijwerkingen bij gebruik van Budenofalk Schuim in het algemeen lager dan bij gebruik van systemisch werkzame glucocorticosteroiden.

Een exacerbatie of recidive van extra-intestinale manifestaties (met name gericht op de huid en gewrichten) kan optreden wanneer de patiënt wordt overgezet van systemisch werkzame glucocorticosteroiden naar het lokaal werkzame budesonide.

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

Tot nu toe zijn er geen gevallen van overdosering met budesonide bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroiden, lokaal werkend.

ATC code: A07EA06

Het precieze werkingsmechanisme van budesonide bij de behandeling van inflammatoire darmziekten is nog niet volledig bekend. Gegevens uit klinisch farmacologisch onderzoek en gecontroleerde klinische studies geven de sterke aanwijzing dat het werkingsmechanisme van Budenofalk Schuim vooral gebaseerd is op een lokale werking in de darm. Budesonide is een glucocorticosteroid met een grote lokale ontstekingsremmende werking. Bij doseringen die klinisch equivalent zijn aan systemisch werkende glucocorticosteroiden, veroorzaakt budesonide significant minder HPA-as suppressie en heeft het minder invloed op ontstekingsmarkers.

Klinisch farmacologisch en klinisch onderzoek toont aan dat Budenofalk Schuim in belangrijke mate lokaal werkzaam is. Bij een rectaal toegediende dosering van 2 mg budesonide per dag geeft budesonide praktisch geen suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as. In de onderzochte doseringen tot 4 mg per dag heeft Budenofalk Schuim nauwelijks effect op de ochtend plasma-cortisolspiegel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na rectale toediening van budesonide als schuim is de systemische beschikbaarheid ongeveer 14%. Budesonide C_{max} plasma concentraties van 0.8 ng/ml worden 2 - 3 uur na toediening van een 2 mg dosis waargenomen. Accumulatie wordt niet verwacht na éénmaal daagse doseringen.

Distributie

Budesonide heeft een groot distributie volume (ca. 3-4 l/kg). De plasma-eiwitbinding is gemiddeld 85-90%.

Biotransformatie

Budesonide ondergaat extensieve biotransformatie in de lever (ca. 90%) naar metabolieten met een lage glucocorticosteroid activiteit. De glucocorticosteroid activiteit van de belangrijkste metabolieten 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -hydroxyprednisolon is minder dan 1% vergeleken met die van budesonide.

Eliminatie

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na rectale toediening als schuim is ongeveer 4 uur en de klaring (Cl/F) ongeveer 10 l/min.

Budesonide wordt niet tot nauwelijks uitgescheiden via de nieren.

Verspreiding

Scintigrafisch onderzoek met technetium-gelabelde Budenofalk Schuim bij patiënten met colitis ulcerosa liet zien dat het schuim zich over het gehele sigmoïd verspreidt.

Specifieke patiënten populaties (leverziekten)

Een relevant deel van budesonide wordt gemetaboliseerd in de lever. De systemische blootstelling van budesonide kan verhoogd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen door een afname van het metabolisme van budesonide door CYP3A4. Dit is afhankelijk van het type en de ernst van de leverziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies in honden hebben uitgewezen dat Budenofalk Schuim een goede lokale tolerantie heeft.

Preklinische gegevens in acute, subchronische en chronische studies met budesonide toonden atrofie van de thymus en de bijnierschors, en een vermindering van met name het aantal lymfocyten. Deze effecten waren minder uitgesproken of in dezelfde orde van grootte als waargenomen bij andere glucocorticosteroiden. Net als bij andere glucocorticosteroiden zouden deze corticosteroid-effecten voor de mens ook van betekenis kunnen zijn, afhankelijk van de dosering en de behandelingsduur, en van de te behandelen ziekte.

Budesonide had geen mutagene effecten in een aantal in vitro en in vivo onderzoeken.

Een lichtelijk verhoogd aantal basofiele hepatische foci werd gezien in chronische studies met budesonide in ratten, en in carcinogeniciteitsstudies is een verhoogde incidentie waargenomen van primaire hepatocellulaire neoplasmata, astrocytomen (bij mannelijke ratten) en borsttumoren (bij vrouwelijke ratten). Deze tumoren zijn waarschijnlijk het gevolg van de specifieke corticosteroid receptor werking, van een verhoogde metabole belasting en anabole effecten van de lever; deze effecten zijn ook bekend uit studies in ratten met andere glucocorticosteroiden en zijn daarom een klasse-effect in deze soort.

Budesonide had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten. Aangetoond is dat budesonide, net als andere glucocorticosteroiden, in zwangere dieren foetale dood en afwijkingen in de foetale

ontwikkeling (kleiner nestje, intrauterine groei achterstand van foetussen en skeletafwijkingen) veroorzaakt. Van sommige glucocorticosteroiden zijn meldingen van een gespleten verhemelte bij dieren. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520),
gezuiverd water,
emulgerende was,
macrogolstearylether,
cetylalcohol,
citroenzuurmonohydraat (E330),
dinatriumedetaat.
drijfgassen:
n-propaan (E944),
n-butaan (E943a),
isobutaan (E943b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na aanbreken van de verpakking: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Budenofalk Schuim beneden 25°C bewaren. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De spuitbus staat onder druk en bevat 6,5 % (g/g) ontvlambaar drijfgas. Beschermen tegen direct zonlicht en temperaturen boven 50° C. Niet met geweld proberen te openen, niet in open vuur of brandbaar materiaal spuiten. Niet doorboren of verbranden, zelfs niet als de spuitbus leeg is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium spuitbus onder druk met maatventiel samen met 14 PVC applicators gecoat met witte zachte paraffine en vloeibare paraffine voor de toediening van de schuim, en 14 plastic zakjes om de applicators hygiënisch te kunnen verwijderen.

Verpakkingsgroottes:
Verpakkingen met 1 of 2 spuitbussen, die ieder tenminste 14 doses van elk 1,2 g rectaal schuim bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Dr. Falk Pharma Benelux BV

SPC-Budenofalk schuim-5 mei 2017

Claudius Prinsenlaan 136A
4818 CP Breda

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

RVG 102383.

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

Datum van eerste verlening: 7 februari 2011

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 7 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 12 mei 2017