

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk sachet bevat 9 mg budesonide.

Hulpstoffen met bekend effect: Elk sachet bevat 828 mg sucrose, 36 mg lactosemonohydraat en 900 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistent granulaat.

Wit tot grijswit granulaat en wit tot lichtgeel poeder met citroensmaak, in één sachet.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Inductie van remissie bij patiënten met een milde tot matige vorm van actieve ziekte van Crohn waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan.

Inductie van remissie bij patiënten met actieve microscopische colitis bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

*Ziekte van Crohn en microscopische colitis*

##### Volwassenen ouder dan 18 jaar

De aanbevolen dagelijkse dosering is één sachet (bevattend maagsapresistent granulaat met 9 mg budesonide) eenmaal per dag 's ochtends ongeveer een half uur voor het ontbijt.

##### Pediatrische patiënten

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat mag niet worden ingenomen door kinderen en adolescenten wegens onvoldoende ervaring in deze leeftijdsgroep.

##### Patiënten met verminderde nierfunctie

Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

##### Patiënten met verminderde leverfunctie

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven omdat informatie over deze patiëntenpopulatie beperkt is (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

##### Wijze van toediening

### Oraal gebruik

De inhoud van één sachet moet ingenomen worden voor het ontbijt. Het granulaat moet op de tong gelegd worden en in zijn geheel doorgeslikt worden met veel vloeistof (bv. een glas water). Het granulaat mag niet gekauwd of gebroken worden ter voorkoming van de afbraak van de maagsapresistente coating van het granulaat. Vroegtijdige desintegratie zal de vrijgifte van het geneesmiddel op een onvoorspelbare manier beïnvloeden.

### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient beperkt te zijn tot 8 weken.

### Beëindiging van de behandeling

De behandeling met Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat dient niet abrupt gestaakt te worden. Aan het einde van de behandeling moet Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat in verlengde doseerintervallen gegeven worden, d.w.z. om de dag gedurende 2 weken. Daarna kan de behandeling gestaakt worden.

## 4.3 Contra-indicaties

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat mag 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 9 mg maagsapresistent granulaat resulteert in lagere systemische steroïdenspiegels dan behandeling met conventionele orale glucocorticosteroiden. Overschakeling van een andere behandeling met glucocorticosteroiden kan leiden tot symptomen die gerelateerd zijn aan de verandering van de systemische steroïdenspiegels. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus ventriculi, glaucoom, cataract, een familieanamnese van diabetes mellitus of glaucoom, of elke andere aandoening waarbij glucocorticosteroiden ongewenste effecten kunnen hebben.

Dit geneesmiddel is niet geschikt voor patiënten met de ziekte van Crohn waarbij het bovenste deel van het maag-darmkanaal is aangedaan.

Doordat het geneesmiddel bij voorkeur lokaal werkzaam is, zijn er geen gunstige resultaten te verwachten voor patiënten met symptomen op andere plekken dan de darm (bv. aan de ogen, huid of gewrichten).

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

### Infectie

Onderdrukking van de inflammatoire respons en immuunfunctie verhoogt het risico op infecties en de ernst daarvan. Het risico van verergering van bacteriële, schimmel-, amoëbe- en virale infecties tijdens behandeling met glucocorticosteroiden moet zorgvuldig overwogen worden. De klinische presentatie kan vaak atypisch zijn en ernstige infecties zoals septikemie 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 waterpokken 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-zosterimmunoglobuline (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 mogen niet gestaakt worden en de dosis 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 mogen 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 slechts een licht verminderde leverfunctie.

#### Visusstoornis

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

#### Overige

Glucocorticosteroïden 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 behandeling met systemische glucocorticosteroïden aanbevolen.

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

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat bevat lactose, sucrose en sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose- of fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-isomaltase insufficiëntie, algehele lactasedeficiëntie of congenitale lactase deficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **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 producten 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 bijwerkingen van systemische corticosteroiden, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen van systemische corticosteroiden.

Ketoconazol 200 mg eenmaal daags oraal verhoogde de plasmaconcentraties van budesonide (enkelvoudige dosis van 3 mg) ongeveer zesvoudig bij gelijktijdige inname. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, 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 aanzienlijke 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 blootstelling aan budesonide in het darmslijmvlies reduceren. Een aanpassing van de budesonide dosering kan nodig zijn (door bv. budesonide 3 mg capsules te gebruiken).

#### - 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/-verlaging van dit geneesmiddel noodzakelijk kan zijn.

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

Cimetidine in aanbevolen doses in combinatie met budesonide heeft een klein maar insignificant effect op de farmacokinetiek van budesonide. Omeprazol heeft geen effect op de farmacokinetiek van budesonide.

### *Stoffen die binden aan steroïden*

Theoretisch kunnen potentiële interacties met aan steroïden bindende, synthetische harsen zoals colestyramine, en met antacida niet uitgesloten worden. Wanneer zulke middelen op hetzelfde tijdstip gegeven worden als Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat, kunnen zulke interacties leiden tot een afname van het effect van budesonide. Daarom moeten zulke middelen niet gelijktijdig ingenomen worden, maar met ten minste twee uur ertussen.

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 9 mg maagsapresistent granulaat. 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 groot aantal blootgestelde zwangerschappen niet duiden op nadelige effecten, is de verwachte maximale budesonideconcentratie in plasma hoger bij de behandeling met Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat vergeleken met budesonide per inhalatie. Bij drachtige 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 de moedermelk (gegevens over de uitscheiding na gebruik per inhalatie zijn beschikbaar).

Desondanks worden slechts minimale effecten verwacht op het met moedermelk gevoede kind na inname van Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat 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 de menselijke vruchtbaarheid. De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed als gevolg van behandeling met budesonide in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende afspraken voor frequentie 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).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	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 bijnierschors, rode striae, steroïdacne, verstoring van de secretie van geslachtshormonen (bv. amenorroe, hirsutisme, impotentie)
	Zeer zelden	Groeiachterstand bij kinderen
Oogaandoeningen	Zelden	Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, buikpijn
	Soms	Gastroduodenaal ulcus
	Zelden	Pancreatitis
	Zeer zelden	Constipatie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Toegenomen risico op een infectie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spier- en gewrichtspijn, spierzwakte en spiertrekkingen, osteoporose
	Zelden	Osteonecrose
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Zeer zelden	Pseudotumor cerebri inclusief papiloedeem bij adolescenten
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, prikkelbaarheid, euforie
	Soms	Psychomotorische hyperactiviteit, angst
	Zelden	Agressie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contactdermatitis
	Zelden	Ecchymose
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Toegenomen risico op trombose, vasculitis (ontwenningverschijnsel na langetermijnbehandeling)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Vermoeidheid, malaise

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 systemische glucocorticosteroiden. Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van dosering, behandelingsduur, gelijktijdige of eerdere behandeling met andere glucocorticosteroiden en individuele gevoeligheid.

In klinische studies is aangetoond dat de frequentie van glucocorticosteroidengerelateerde bijwerkingen bij gebruik van oraal Budenofalk lager is dan bij orale behandeling met equivalente doseringen van prednisolon.

Een exacerbatie of recidief van extra-intestinale manifestaties (met name die de huid en gewrichten aantasten) 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](http://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 9 mg maagsapresistent granulaat vooral gebaseerd is op een lokale werking in de darm. Budesonide is een glucocorticosteroid met een grote lokale ontstekingsremmende werking. Bij doses die klinisch equivalent zijn aan systemisch werkende glucocorticosteroiden, veroorzaakt budesonide significant minder HPA-as suppressie en heeft het minder invloed op ontstekingsmarkers.

Budenofalk maagsapresistent granulaat laat een dosisafhankelijke invloed op cortisolplasmaspiegels zien, die bij de aanbevolen dosering van 9 mg budesonide/dag significant kleiner is dan die van klinisch equivalente effectieve doses van systemische glucocorticosteroiden.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Ziekte van Crohn*

In een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo onderzoek bij patiënten met een milde tot matige vorm van de ziekte van Crohn ( $200 < \text{CDAI} < 400$  (Crohn's disease activity index)), waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan werd de effectiviteit van 9 mg budesonide in een enkelvoudige dagelijkse dosering (9 mg 1 maal daags) vergeleken met een behandeling met 3 mg budesonide driemaal daags (3 mg 3 maal daags).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aantal patiënten in remissie ( $\text{CDAI} < 150$ ) in week 8. In totaal waren er 471 patiënten geïnccludeerd in het onderzoek (*full analysis set*, FAS), 439 patiënten waren in de analyseset per protocol (PP). Er waren geen relevante verschillen in de basiskenmerken in beide behandelgroepen. In de bevestigende analyse was 71,3% van de patiënten in de groep van 9 mg 1 maal daags in remissie en 75,1% in de groep van 3 mg 3 maal daags (PP) ( $p = 0,01975$ ). Hiermee werd de non-inferioriteit aangetoond van 9 mg budesonide eenmaal daags versus 3 mg budesonide driemaal daags.

Er werden geen geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

##### *Microscopische colitis*

#### Klinische onderzoeken naar inductie van remissie bij collagene colitis

De werkzaamheid en veiligheid van budesonide voor de inductie van remissie bij collagene colitis werden geëvalueerd in twee prospectieve, dubbelblinde (DB), gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenteronderzoeken met patiënten met actieve collagene colitis. In één onderzoek werden 30 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met 9 mg budesonide per dag, 25 patiënten naar een behandeling met 3 g mesalazine per dag en 37 naar placebo. De primaire werkzaamheidsvariabele was het percentage patiënten in klinische remissie, gedefinieerd als  $\leq 3$  stoelgangen per dag. 80% van de met budesonide behandelde patiënten, 44% van de met mesalazine behandelde patiënten en 59,5% van de patiënten in de placebogroep bereikten het primaire eindpunt (budesonide versus placebo = 0,072). Op grond van een andere definitie van klinische remissie, waarbij ook rekening wordt gehouden met de consistentie van de ontlasting, d.w.z. een gemiddelde van  $< 3$  stoelgangen per dag en een gemiddelde van  $< 1$  waterige ontlasting per dag in de laatste 7 dagen voorafgaand aan de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, bereikten 80% van de patiënten in de budesonidegroep, 32,0% van de patiënten in de mesalazinegroep en 37,8% van de patiënten in de placebogroep remissie (budesonide versus placebo:  $p < 0,0006$ ). Budesonide was veilig en werd goed verdragen. Geen van de bijwerkingen in de budesonidegroep werd beschouwd als geneesmiddelgerelateerd.

In een ander onderzoek werden 14 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met 9 mg budesonide per dag en 14 naar placebo. De primaire werkzaamheidsvariabele was een klinische respons, gedefinieerd als een daling tot  $\leq 50\%$  van de ziekteactiviteit bij de uitgangssituatie, waarbij klinische ziekteactiviteit is gedefinieerd als het aantal stoelgangen gedurende de laatste 7 dagen. 57,1% van de patiënten in de budesonidegroep en 21,4% in de placebogroep bereikten een klinische respons ( $p = 0,05$ ). Budesonide was veilig en werd goed verdragen. Er traden geen ernstige geneesmiddelbijwerkingen op in de budesonidegroep.

#### Klinisch onderzoek naar inductie van remissie bij lymfocyttaire colitis

De klinische werkzaamheid en veiligheid van budesonide voor de inductie van remissie bij lymfocyttaire colitis werden geëvalueerd in een prospectief, dubbelblind (DB), *dubbeldummy*, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met patiënten met actieve lymfocyttaire colitis.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie, gedefinieerd als maximaal 21 stoelgangen, waarvan niet meer dan 6 waterige ontlastingen in de laatste 7 dagen voorafgaand aan het laatste bezoek.

Er werden 57 patiënten gerandomiseerd (telkens 19 patiënten in de budesonidegroep, mesalazinegroep en placebogroep), die ten minste één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel kregen (budesonide: eenmaal daags 9 mg; mesalazine: eenmaal daags 3 g). De behandeling duurde 8 weken.

In de bevestigende analyse bereikten significant meer patiënten in de budesonidegroep (78,9%) het primaire eindpunt dan in de placebogroep (42,1%), wat de superioriteit van budesonide ten opzichte van placebo aantoont ( $p = 0,010$ ). Van de patiënten in de mesalazinegroep bereikte 63,2% klinische remissie ( $p = 0,097$  vergeleken met placebo).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Door de specifieke coating van Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat is er een lag-fase van 2-3 uur. Bij nuchtere gezonde vrijwilligers was de gemiddelde piekplasmaconcentratie van budesonide 2,2 ng/ml ongeveer 6 uur na een enkelvoudige orale dosis van 9 mg budesonide maagsapresistent granulaat.

In een studie met een enkelvoudige dosis van budesonide 3 mg maagsapresistent granulaat is aangetoond dat gelijktijdige inname van voedsel de vrijgifte van het granulaat uit de maag ongeveer 2-3 uur vertraagt. Hierdoor wordt de lag-fase verlengd naar 4-6 uur, zonder verandering in de mate van absorptie.

### Distributie

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

### Biotransformatie

Budesonide ondergaat extensieve biotransformatie in de lever (ca. 90%) naar metabolieten met een lage glucocorticosteroidactiviteit. De glucocorticosteroidactiviteit van de belangrijkste metabolieten 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon is minder dan 1% vergeleken met die van budesonide.

### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3-4 uur. De systemische beschikbaarheid zowel bij gezonde vrijwilligers als bij nuchtere patiënten met een inflammatoire darmziekte is ongeveer 9-13%. De klaring van budesonide is ongeveer 10-15 l/min.

Budesonide wordt niet of in minimale hoeveelheden uitgescheiden via de nieren.

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

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

Een licht 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 steroidreceptorwerking, van een verhoogde metabole belasting van en anabole effecten op 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, bij drachtige dieren foetale dood en afwijkingen in de foetale ontwikkeling (kleiner nestje, intra-uteriene groeiachterstand 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**

Ammoniummethacrylaat copolymeer (type A) (Eudragit RL),  
ammoniummethacrylaat copolymeer (type B) (Eudragit RS),  
citroenzuur (voor aanpassing van de pH),  
lactosemonohydraat,  
citroensmaakstof,  
magnesiumstearaat,  
methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:1) (Eudragit L 100),  
methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:2) (Eudragit S 100),  
povidon K25,  
sucralose,  
suikerbolletjes (bestaande uit maïszetmeel en sucrose),  
sorbitol (E420),  
talk,  
triethylcitraat,  
xanthaangom.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Sachet van folie van polyester/aluminium/polyethyleen.

Verpakkingsgrootten: 15, 20, 30, 50, 60 sachets. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Duitsland  
Tel.: +49 (0)761 1514-0

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 106117

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2011

Datum van de laatste verlenging: 13 januari 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 28 november 2021