

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide Xiromed 3 mg, capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 3 mg budesonide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 3 mg capsule bevat ongeveer 285 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte.

Gelatinecapsules van ongeveer 19 mm met een lichtgrijze ondoorzichtige romp en een oranje ondoorzichtige dop.

De capsules zijn gevuld met witte tot gebroken witte korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte tot matige Morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan.

Actieve microscopische colitis.

Onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstige recidiverende symptomen van microscopische colitis. Zie ook rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor patiënten die moeite hebben met slikken kan de capsule geopend worden waarna de inhoud gemengd kan worden met een lepel appelmoes. De inhoud van de capsules mag niet gekauwd of fijn gemaakt worden.

Dosering

Volwassenen

Al naar gelang de activiteit van de ziekte dient de dosering te worden aangepast.

Ziekte van Crohn: De aanbevolen dosering in de actieve fase van lichte tot matige ziekte van Crohn bedraagt éénmaal daags 9 mg budesonide (overeenkomend met 3 capsules met gereguleerde afgifte) gedurende 8 weken.

Maximaal therapeutisch effect wordt gewoonlijk bereikt na 2 tot 4 weken. De capsules met gereguleerde afgifte dienen 's morgens te worden ingenomen. De capsules met gereguleerde afgifte dienen heel te worden doorgeslikt.

Om de remissie te verlengen wordt daarna een dosering van 6 mg budesonide (overeenkomend met 2 capsules met gereguleerde afgifte) éénmaal daags aanbevolen. Langdurig gebruik wordt niet aanbevolen.

De aanbevolen dosering ter vervanging van prednisolon bij steroid-afhankelijke patiënten is 6 mg per dag. De behandeling met prednisolon kan uitgesloten worden als de behandeling met Budesonide Xiromed gestart is.

Microscopische colitis

Inductie van remissie: De aanbevolen dosering bij actieve ziekte is eenmaal daags 9 mg budesonide (overeenkomend met drie capsules) gedurende 8 weken.

Onderhoud van remissie bij patiënten met microscopische colitis: Onderhoud van remissietherapie mag alleen worden toegepast bij patiënten die al een recidief hebben gehad na stopzetting van de inductietherapie.

De aanbevolen dosering is 2 capsules (overeenkomend met 6 mg budesonide) eenmaal daags 's morgens ingenomen. De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt. De behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd om te beoordelen of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is.

Stopzetting van de behandeling dient geleidelijk te gebeuren door de dosis te verlagen.

De capsules met gereguleerde afgifte moeten 's morgens worden ingenomen.

Ouderen

Doseren als onder 'volwassenen'. De ervaring met het behandelen van ouderen met Budesonide Xiromed capsules is echter beperkt.

Pediatrische populatie

Kinderen, vanaf 8 jaar met een lichaamsgewicht van minimaal 25 kg: De aanbevolen dagelijkse dosering bij kinderen met milde tot matige actieve ziekte van Crohn is 9 mg (overeenkomend met 3 capsules met gereguleerde afgifte), gedurende 8 weken. Optimaal therapeutisch effect wordt gewoonlijk bereikt na 2 tot 4 weken. De capsules met gereguleerde afgifte moeten 's morgens worden ingenomen, zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Er is geen ervaring met kuren langer dan 12 weken.

Patiënten die lijden aan leveraandoeningen

Leverinsufficiëntie verhoogt de systemische beschikbaarheid van budesonide.

Wanneer patiënten een operatie moeten ondergaan of leiden aan koorts of andere stressvolle situaties, kan het nodig zijn de dosis te verhogen of aan te vullen met systemische behandeling met glucocorticosteroiden. Diabetici hebben mogelijk een verhoogde insulinedosis nodig.

De behandeling mag niet abrupt worden stopgezet, maar moet geleidelijk worden uitgesloten (afbouwen van de doses), zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen karakteristiek voor systemische corticosteroiden kunnen optreden. Een mogelijke systemische bijwerking is glaucoom.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met: infecties, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus ventriculi, glaucoom of cataract, een familieanamnese van diabetes mellitus of glaucoom, of elke andere aandoening waarbij glucocorticosteroiden ongewenste effecten kunnen hebben.

Wanneer patiënten worden overgezet van een behandeling met systemische corticosteroiden met een hoger systemisch effect op Budesonide Xiromed capsules, is onderdrukking van de bijnierschors mogelijk.

Bij patiënten die orale glucocorticosteroiden gebruiken kunnen waterpokken en mazelen een ernstiger verloop hebben dan gebruikelijk. Bij patiënten die deze ziekten niet hebben gehad of niet tegen deze ziekten beschermd zijn, dient zoveel mogelijk te worden vermeden dat zij met deze ziekten in aanraking komen. In geval van vermoedelijke besmetting kan behandeling met Varicella-Zoster immunoglobuline (VZIG) of intraveneus immunoglobuline (IVIG) aangewezen zijn. Indien waterpokken optreden, kan therapie met antivirale middelen geïndiceerd zijn.

De dosering moet geleidelijk worden afgebouwd, aangezien de eigen ACTH-secretie van de patiënt verminderd kan zijn na langdurige behandeling met Budesonide Xiromed. Sommige patiënten kunnen zich onwel voelen na het stopzetten van de behandeling, bijvoorbeeld spier- en gewrichtspijnen kunnen optreden. Wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden, dan moet aan een onvoldoende corticosteroidenwerking worden gedacht. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis systemische corticosteroiden soms aangewezen.

Vervanging van corticosteroiden behandeling met systemisch effect door Budesonide Xiromed capsules ontmaskert soms allergieën, bijvoorbeeld rinitis en eczeem welke eerder onder controle waren door het systemische geneesmiddel.

Budesonide kan de reactie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as op stress verminderen. Suppletie met systemische glucocorticoiden wordt in die gevallen aanbevolen waarbij de patiënt onderhevig is aan fysiek belastende omstandigheden, zoals bijvoorbeeld chirurgische ingrepen of in andere stresssituaties.

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de eliminatie van corticosteroiden met als gevolg een verminderde eliminatiesnelheden een verhoogde systemische beschikbaarheid. Derhalve is de kans op systemische bijwerkingen verhoogd.

Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die ketoconazol of 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 corticosteroiden bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroiden bijwerkingen. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis te worden overwogen (zie ook rubriek 4.5).

Overvloedige inname van grapefruitsap (wat voornamelijk de CYP3A4-activiteit in de intestinale mucosa remt) kan de systemische beschikbaarheid van oraal toegediende budesonide vrijwel verdubbelen. Zoals bij andere geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd via CYP3A4, dient regelmatige inname van grapefruit of grapefruitsap te worden vermeden bij het innemen van budesonide (andere sappen zoals sinaasappelsap of appelsap remmen CYP3A4 niet). Zie ook rubriek 4.5.

Wanneer Budesonide Xiromed capsules chronisch in hoge doseringen worden gebruikt, kunnen systemische corticosteroid effecten zoals hypercorticisme en onderdrukking van de bijnierschors optreden.

Ervaring met het gebruik van budesonide of andere glucocorticoïden bij recidiverende ziekte van Crohn na langdurige behandeling is beperkt.

Directe vergelijkende onderzoeken naar werkzaamheid/bijwerkingen tussen langdurige behandeling met budesonide en pulsatiele behandeling met glucocorticoïden ontbreken.

Visusstoornissen

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.

Pediatrische populatie

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van individuen die nog groeien. Het wordt aangeraden de lengtegroei van kinderen en jongeren tot 18 jaar regelmatig te controleren.

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij de aanbevolen dosering blijkt omeprazol geen effect op de farmacokinetiek van oraal toegediend budesonide te hebben, terwijl cimetidine een gering, maar klinisch weinig relevant effect, vertoont.

Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats door CYP3A4.

Remmers van dit enzym, bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol en HIV protease remmers, kunnen de systemische beschikbaarheid van budesonide meerdere keren verhogen, zie rubriek 4.4. Aangezien er geen gegevens zijn om een dosis aanbeveling te ondersteunen, dient de combinatie te worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis ook te worden overwogen.

Het is onwaarschijnlijk dat budesonide andere geneesmiddelen remt die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, aangezien het een lage affiniteit heeft voor het enzym.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 induceerders zoals carbamazepine kan de budesonide beschikbaarheid verminderen, waardoor een verhoging van de dosering noodzakelijk is.

Verhoogde plasmaspiegels en een toegenomen werking van corticosteroiden werden gerapporteerd bij vrouwen die ook werden behandeld met oestrogenen of orale anticonceptiva. Laag gedoseerde orale anticonceptiva (combinatiepreparaten) hadden echter geen significante invloed op de plasmaconcentraties van oraal toegediend budesonide.

Omdat de bijnierfunctie kan worden onderdrukt, kan een ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten (lage waarden) geven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Toediening van budesonide bij drachtige dieren is, net zoals bij andere corticosteroiden, geassocieerd met abnormaliteiten in de foetale ontwikkeling. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bewezen. Zoals bij andere geneesmiddelen dienen Budesonide Xiromed capsules alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in moedermelk.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaled budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven, resulteerde in een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij zuigelingen.

In een farmacokinetische studie was de geschatte dagelijkse dosis voor het kind 0,3% van de dagelijkse moederlijke dosis voor beide doseringen. De gemiddelde plasmaconcentratie bij kinderen werd geschat op 1/600e van de concentratie die werd waargenomen in het moederlijk plasma, wat wijst op volledige orale biologische beschikbaarheid bij het kind. Budesonide concentraties in de monsters van het plasma van het kind waren alle minder dan de detectiegrens van de bepaling.

Gebaseerd op gegevens van geïnhaled budesonide en het feit dat bij therapeutische doses van budesonide, budesonide lineaire PK eigenschappen binnen de therapeutische doseringsintervallen vertoont na inhalatie en orale en rectale toediening, wordt verwacht dat de blootstelling aan de zuigeling laag is.

Deze gegevens ondersteunen een voortzetting van het gebruik van budesonide, orale en rectale toediening, gedurende de periode van borstvoeding.

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

Budesonide Xiromed capsules hebben geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen met Budesonide Xiromed capsules worden weergegeven in de onderstaande tabel.

Voor het optreden van bijwerkingen gelden de volgende definities:

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 ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden berekend).

Stelsel/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Cushingoïde kenmerken			Groei-vertraging
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie			
Psychische stoornissen	Gedragsveranderingen zoals nervositeit, slapeloosheid, stemmingswisselingen en depressie	Angst	Agressie	
Zenuwstelselaandoeningen		Tremor, psychomotorische hyperactiviteit		
Oogaandoeningen			Glaucoom, cataract inclusief subcapsulair cataract, wazig zien	

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
			(zie ook rubriek 4.4)	
Hartaandoeningen	Palpitaties			
Maagdarmselselaan- doeningen	Dyspepsie			
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Huidreacties (urticaria, exantheem)		Ecchymose	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Spierkrampen			
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen	Menstruatie- stoornissen			

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

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen karakteristiek voor systemische corticosteroiden (zoals Cushing-achtige symptomen en groeistoornissen) kunnen optreden. Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van dosering, behandelduur, gelijktijdige en/of eerdere inname van corticosteroiden en individuele gevoeligheid.

Klinische studies tonen aan dat bij gebruik van Budesonide Xiromed capsules, vergeleken met equipotente doseringen prednisolon, het optreden van corticosteroïde-afhankelijke bijwerkingen klinisch-relevant gereduceerd is (ongeveer gehalveerd).

Pediatrische patiënten

Systemische en inhalatiecorticosteroiden, met inbegrip van Budesonide Xiromed, kunnen een verlaging van de groeisnelheid bij pediatrie patiënten veroorzaken. Lange-termijnstudies werden niet uitgevoerd bij pediatrie patiënten behandeld met Budesonide Xiromed capsules. Op basis van de beschikbare gegevens van korte-termijnstudies (zie rubriek 5.1), is het algemeen waargenomen veiligheidsprofiel van Budesonide Xiromed bij pediatrie patiënten in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

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

Meldingen van acute toxiciteit of overlijden als gevolg van overdosering van corticosteroiden zijn zeldzaam. Dus acute overdosering met Budesonide Xiromed capsules, zelfs in excessieve doseringen, zal naar verwachting niet leiden tot klinische problemen. In geval van acute overdosering is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden voor lokaal gebruik. ATC-code: A07EA06.

Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroiden bij de behandeling van de ziekte van Crohn is nog onbekend. Waarschijnlijk is de ontstekingsremmende werking, zoals remming van het vrijkomen van ontstekingsmediatoren en onderdrukking van het door cytokine gemedieerde deel van het immuunsysteem, belangrijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeksdata indiceren dat Budesonide Xiromed capsules in belangrijke mate een lokaal ontstekingsremmende werking hebben. Vergeleken met 40 mg prednisolon vertoont Budesonide Xiromed een equivalente klinische frequentie van remissie bij patiënten met een milde tot matige ziekte (CDAI-score < 450), maar Budesonide Xiromed heeft bij de aanbevolen doseringen significant minder invloed op de HPA-as (zowel op ochtendplasmacortisol als 24-uurs plasma- en cortisol in de urinewegen) en systemische 'markers' van ontstekingsreacties, bloedglucose en serum alkalische fosfatase dan prednisolon 40 mg.

ACTH-testen hebben aangetoond dat Budesonide Xiromed capsules, vergeleken met 40 mg prednisolon, significant minder invloed hebben op de bijnierfunctie.

In een subgroepanalyse van volwassen steroïde-naïeve patiënten, waarbij de botdichtheid gedurende twee jaar werd gecontroleerd, liet behandeling met Budesonide Xiromed significant minder botvervalking zien dan bij behandeling met prednisolon. Bij eerder met steroïden behandelde patiënten werd geen verschil waargenomen tussen de behandelingsgroepen.

De geschatte dosering budesonide die nodig is om de plasmaconcentraties van cortisol net zoveel te onderdrukken als 20 mg prednisolon dat deed, is 29 mg – 3 maal de maximale dagelijkse dosis budesonide.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen zijn nog geen langetermijnstudies verricht met Budesonide Xiromed capsules. Bij een onderzoek naar het effect van Budesonide Xiromed-capsules op de cortisolsuppressie dat werd uitgevoerd bij 8 kinderen (in de leeftijd van 9-14 jaar) en 6 volwassenen, leidde de orale toediening van Budesonide Xiromed-capsules in een dosering van 9 mg gedurende 7 dagen tot een gemiddelde cortisolsuppressie (\pm SD) van 64% (\pm 18%) bij kinderen en 50% (\pm 27%) bij volwassenen ten opzichte van de baseline. Er zijn geen klinisch relevante bevindingen gemeld wat betreft veiligheid (Onderzoek 08-3044).

In een onderzoek uitgevoerd bij kinderen met lichte tot matige ziekte van Crohn (CDAI \geq 200) werd het effect van Budesonide Xiromed-capsules in een dosering van 9 mg eenmaal daags vergeleken met die van prednisolon, toegediend in geleidelijk afnemende doses, beginnend bij 1 mg/kg. Er werden 22 patiënten behandeld met Budesonide Xiromed-capsules en 26 patiënten met het referentiegeneesmiddel prednisolon. Na 8 weken behandeling bereikte 70,8% van de patiënten die werden behandeld met prednisolon het eindpunt (CDAI \leq 150), vergeleken met 54,5% van de personen die werden behandeld met Budesonide Xiromed. Het verschil was statistisch gezien niet significant ($p = 0,13$). In de loop van het onderzoek werden bijwerkingen waargenomen bij 96% van de patiënten die werden behandeld met prednisolon en bij 91% van de patiënten die werden behandeld met Budesonide Xiromed. De aard van de bijwerkingen was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen, maar de incidentie van glucocorticoïde-gerelateerde bijwerkingen (zoals acne en het syndroom van Cushing, ook wel ‘vollemaansgezicht’) was lager in de patiëntengroep die werd behandeld met Budesonide Xiromed.

Studie D9422C0001 was een open-label, ongecontroleerde studie opgezet om Budesonide Xiromed 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 de behandeling met Budesonide Xiromed was 58 dagen (bereik: 5 dagen tot 90 dagen). Patiënten werden gedoseerd met Budesonide Xiromed oraal eenmaal daags volgens lichaamsgewicht, patiënten met een lichaamsgewicht \leq 25 kg ontvingen 6 mg eenmaal daags gedurende 8 weken; patiënten met een gewicht > 25 kg kregen 9 mg eenmaal daags 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) naar 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 vergelijkbare frequentie en ernst als bij volwassenen, en waren meestal gerelateerd aan de ziekte van Crohn, de puberteit en mogelijke glucocorticoïde-gerelateerde bijwerkingen.

Studie D9422C00002 was een open-label, niet-vergelijkende studie opgezet om Budesonide Xiromed 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 \leq 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 Budesonide Xiromed 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 Budesonide Xiromed 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 vergelijkbare frequentie en ernst als bij volwassenen, en waren meestal gerelateerd aan de ziekte van Crohn, de puberteit en mogelijke glucocorticoïde-gerelateerde bijwerkingen.

Collageen colitis:

2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde inductiestudies met respectievelijk 6 en 8 weken behandeling onderzochten de klinische en histologische effecten van 9 mg/dag Budesonide Xiromed bij de behandeling van collageencolitis. In de eerste studie werden 23 patiënten gerandomiseerd behandeld met 9 mg/dag Budesonide Xiromed en 22 patiënten met een placebo gedurende 6 weken. De frequentie van klinische remissie was significant hoger ($p < 0,001$) in de Budesonide Xiromed-groep vergeleken met de placebogroep, respectievelijk 86,9% en 13,6%. Histologische verbetering werd waargenomen bij 14 patiënten in de Budesonide Xiromed-groep (60,9%) en bij één patiënt in de placebogroep (4,5%; $p < 0,001$). In de tweede studie werden 10 patiënten gerandomiseerd behandeld met Budesonide Xiromed gedurende 8 weken (9 mg/dag gedurende 4 weken, 6 mg/dag gedurende 2 weken en 3 mg/dag gedurende 2 weken) en 10 met een placebo. Alle 10 patiënten die Budesonide Xiromed kregen, reageerden klinisch vergeleken met twee in de placebogroep ($p < 0,001$).

2 open-label studies (de inductiefase van gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderhoudsonderzoeken) onderzochten het effect van 9 mg/dag Budesonide Xiromed gedurende 6 weken. In de eerste studie bereikten 46 patiënten (96%) klinische remissie binnen 2-30 dagen (gemiddeld 6,4), met een duidelijke verbetering van de consistentie van de ontlasting. In het tweede onderzoek waren 34 patiënten (81%) van de 42 patiënten die met het onderzoek begonnen in klinische remissie (gemiddelde stoelgang, 3 of minder per dag) in week 6.

Lymfatische colitis:

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 15 patiënten met lymfatische colitis. 11 proefpersonen werden behandeld met 9 mg/dag Budesonide Xiromed en 4 patiënten kregen gedurende 8 weken een placebo. Een klinische respons (gedefinieerd als een verbetering van minimaal 50% in de frequentie van stoelgang) werd gezien bij 25% in de placebogroep vergeleken met 91% in de Budesonide Xiromed-groep ($p = 0,03$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van budesonide oraal toegediend als puur, gemicroniseerd budesonide is snel en lijkt volledig. Een groot deel van het geneesmiddel wordt geabsorbeerd in het ileum en colon ascendens. Bij patiënten met de ziekte van Crohn (actief) varieert de systemische beschikbaarheid van 12-20% bij aanvang van de behandeling. De systemische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 9-12%.

Kinderen blijken bij de aanbevolen dosering iets hogere plasmaconcentraties van budesonide te hebben dan volwassenen.

Distributie

Budesonide heeft een groot distributievolume (circa 3 l/kg). De plasma-eiwitbinding is gemiddeld 85-90%. Na een eenmalige orale dosis van 9 mg budesonide is de gemiddelde C_{max} circa 5-10 nmol/l na gemiddeld 3-5 uur.

Biotransformatie

Budesonide ondergaat vervolgens een uitgebreide biotransformatie (ongeveer 90%) in de lever tot metabolieten met een lage glucocorticosteroïdeactiviteit. De belangrijkste metabolieten 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -hydroxyprednisolon hebben een glucocorticosteroïdeactiviteit van minder dan 1% vergeleken met die van budesonide. De metabolisatie van budesonide gebeurt voornamelijk door CYP3A, een subfamilie van cytochroom P450.

Eliminatie

De eliminatie van budesonide wordt bepaald door de absorptiesnelheid van budesonide. De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 4 uur. De metabolieten worden onveranderd of in geconjugeerde vorm uitgescheiden, voornamelijk via de nieren. Er is geen intact budesonide in de urine aangetroffen. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (circa 1,2 l/min) en de plasmahalfwaardetijd na intraveneuze toediening is gemiddeld 2-3 uur.

Lineariteit

De farmacokinetiek van budesonide is evenredig met de dosis in het therapeutische dosisbereik.

Pediatrische patiënten

In een onderzoek waarin de farmacokinetische eigenschappen van budesonide werden vergeleken bij 8 kinderen (in de leeftijd van 9-14 jaar) en 6 volwassenen, leidde de behandeling met budesonide in een dosering van 9 mg gedurende 7 dagen tot een 17% hogere systemische blootstelling (AUC) bij kinderen vergeleken met volwassenen. De maximale concentraties (C_{max}) waren bij kinderen 50% hoger dan bij volwassenen (gemiddelde AUC \pm SD: kinderen 41,3 nmol/l \pm 21,2; volwassenen 35,0 nmol/l \pm 19,8. Gemiddelde C_{max} \pm SD: kinderen 5,99 nmol/l \pm 3,45; volwassenen 3,97 nmol/l \pm 2,11).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Resultaten van acute, subacute en chronische toxiciteitsstudies tonen aan dat de systemische effecten van budesonide minder ernstig zijn of vergelijkbaar zijn met de effecten die werden waargenomen na toediening van andere glucocorticosteroiden, bijvoorbeeld verminderde toename van lichaamsgewicht en atrofie van lymfoïde weefsels en bijnierschors.

Budesonide, geëvalueerd in 6 verschillende testsystemen, vertoonde geen mutagene of clastogene effecten.

In een carcinogeniteitsonderzoek kon een verhoogde incidentie van hersengliomen bij mannelijke ratten niet worden geverifieerd in een herhaald onderzoek, waarbij de incidentie van gliomen niet verschilde tussen de groepen die actieve behandeling kregen (budesonide, prednisolon, triamcinolonacetonide) en de controlegroepen.

Leververanderingen (primaire hepatocellulaire neoplasmata) die bij mannelijke ratten werden gevonden in het oorspronkelijke carcinogeniteitsonderzoek, werden opnieuw opgemerkt in het herhaalde onderzoek met budesonide en de referentie-glucocorticosteroiden. Deze effecten zijn hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan een receptoreffect en vertegenwoordigen dus een klasse-effect.

Uit beschikbare klinische ervaring blijkt dat er geen aanwijzingen zijn dat budesonide of andere glucocorticosteroiden hersengliomen of primaire hepatocellulaire neoplasmata bij de mens veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Ethylcellulose
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer
Oliezuur
Polysorbaat 80
Suikerbolletjes (maïszetmeel, sucrose)
Talk
Triethylcitraat
Triglyceriden met middellange keten

Capsuleomhulsel

Zwart ijzeroxide E172
Rood ijzeroxide E172
Titaandioxide E171
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met PP-schroefdop met daarin silica-droogmiddel, in verpakkingsgrootten van 20, 45, 50, 60, 90 of 100 capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 127954

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.4 en 6.1: 13 maart 2023