

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budenofalk, maagsapresistente capsules 3 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Budesonide, 3 mg per capsule.

Hulpstoffen met bekend effect: Bevat o.a. lactose monohydraat 12 mg en sucrose 300 mg per capsule. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule.

Beschrijving: paars-roze capsules bevattende witte ronde pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Microscopische colitis.

Behandeling van auto-immuun hepatitis indien corticosteroiden geïndiceerd zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Morbus Crohn

Inductie van remissie

De aanbevolen dosis in de acute fase van morbus Crohn bedraagt 9 mg budesonide per dag:

- drie capsules van 3 mg eenmaal daags 's ochtends of
- één capsule van 3 mg driemaal daags ('s ochtends, 's middags en 's avonds) als dat gemakkelijker is voor de patiënt.

Duur van behandeling

De duur van een behandeling bij actieve morbus Crohn moet worden beperkt tot 8 weken.

Microscopische colitis

Inductie van remissie

De aanbevolen dosis is drie capsules van 3 mg eenmaal daags 's ochtends (overeenkomend met een dagelijkse dosering van 9 mg budesonide).

Behoud van remissie

Een onderhoudstherapie mag alleen worden ingesteld bij patiënten met frequent terugkerende symptomen van microscopische colitis na een succesvolle inductiebehandeling. Een doseringsschema van eenmaal daags twee capsules 's ochtends (6 mg budesonide), of van eenmaal daags twee capsules

's ochtends afgewisseld met één capsule per dag 's ochtends (overeenkomend met een gemiddelde dagelijkse dosis van 4,5 mg budesonide) kan worden toegepast, in overeenstemming met de individuele behoeften van de patiënt. De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt.

Duur van behandeling

De duur van een behandeling bij actieve microscopische colitis moet worden beperkt tot 8 weken. Bij een onderhoudstherapie moet het effect van de behandeling regelmatig worden geëvalueerd om te zien of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is, uiterlijk 12 maanden na het instellen van de onderhoudsbehandeling. Een onderhoudsbehandeling mag na een duur van 12 maanden alleen worden voortgezet als geacht wordt dat de voordelen voor de individuele patiënt opwegen tegen de risico's.

Auto-immuun hepatitis

Inductie van remissie

De aanbevolen dagelijkse dosis is driemaal daags 1 capsule ('s morgens, 's middags, 's avonds, overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 9 mg budesonide) voor de inductie van remissie (normalisatie van verhoogde laboratorium parameters).

Onderhoudsbehandeling

Na het bereiken van remissie is de aanbevolen dagelijkse dosis tweemaal daags 1 capsule (1 capsule 's morgens en 1 capsule 's avonds, overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 6 mg budesonide).

Indien de transaminasen ALAT en/of ASAT verhogen gedurende de onderhoudsbehandeling, dient de dosis te worden verhoogd tot 3 capsules per dag (overeenkomend met een totale dagdosis van 9 mg budesonide) zoals beschreven voor de behandeling van inductie van remissie.

Bij patiënten die azathioprine verdragen, dient de behandeling van inductie van remissie en de onderhoudsbehandeling met budesonide te worden gecombineerd met azathioprine.

Duur van behandeling

Voor de inductie van remissie dient een totale dagelijkse dosis van 9 mg budesonide te worden gegeven totdat remissie is bereikt. Daarna dient als onderhoudsbehandeling een totale dagelijkse dosis van 6 mg budesonide te worden gegeven. Onderhoudsbehandeling bij auto-immuun hepatitis dient gedurende minstens 24 maanden te worden voortgezet. Deze kan beëindigd worden, wanneer biochemische remissie constant aanwezig is en wanneer er bij een leverbiopsie geen tekenen van ontsteking zichtbaar zijn.

Stoppen van de behandeling

Na beëindiging van de behandeling dient niet abrupt gestaakt te worden in verband met het mogelijk optreden van bijnierschors-insufficiëntie. Een geleidelijke dosisverlaging over een periode van 2 weken is aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 12 jaar

Budenofalk 3 mg moet niet ingenomen worden door kinderen jonger dan 12 jaar bij gebrek aan ervaring met het product en vanwege een mogelijk verhoogd risico op bijnierschorsinsufficiëntie in deze leeftijdscategorie.

Adolescente patiënten in de leeftijd van 12–18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Budenofalk 3 mg bij kinderen van 12 tot 18 jaar is nog niet aangetoond. De momenteel beschikbare gegevens bij adolescente patiënten (12-18 jaar) met morbus Crohn of auto-immuun hepatitis worden beschreven in de rubrieken 4.8 en 5.1, maar een doseringaanbeveling kan niet worden gegeven.

Ouderen

Doseren als onder: “*Volwassenen*”. De ervaring bij ouderen met Budenofalk capsules is echter beperkt.

Patiënten met verminderde nierfunctie:

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

Patiënten met verminderde leverfunctie:

Er kan geen specifieke doseringsaanbeveling gemaakt worden omdat informatie over deze patiëntenpopulatie beperkt is (zie 4.3, 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

De capsules bevatten maagsapresistente korrels en dienen zonder kauwen of fijnmaken ongeveer een half uur vóór de maaltijd(en) met voldoende water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Budenofalk 3 mg moet niet gebruikt worden door patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Levercirrose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met Budenofalk 3 mg resulteert in lagere systemische glucocorticosteroidenspiegels dan behandeling met conventionele orale glucocorticosteroiden. Overschakeling van andere corticosteroidetherapie kan leiden tot symptomen die gerelateerd zijn aan de verandering van de systemische corticosteroidenspiegels.

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 glucocorticosteroiden ongewenste effecten kunnen hebben.

Dit geneesmiddel is niet geschikt voor patiënten met de ziekte van Crohn waarbij het bovenste deel van het maagdarmkanaal 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 het maagdarmkanaal (bv. aan de ogen, huid of gewrichten).

Systemische effecten van glucocorticosteroiden 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 immunfunctie 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 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 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 glucocorticosteroïden aanbevolen.

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

Budenofalk capsules bevatten lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose- of fructoseintolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-isomaltase insufficiëntie of algehele lactase deficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bij patiënten met auto-immuun hepatitis dienen serumwaarden van transaminasen ALAT en ASAT regelmatig te worden geëvalueerd om de budesonide dosis adequaat aan te passen. Tijdens de eerste maand van de behandeling moet dit iedere twee weken plaatsvinden, daarna ten minste iedere 3 maanden.

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 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.

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 glucocorticosteroïden zijn gerapporteerd bij vrouwen die ook oestrogenen of orale contraceptiva kregen, maar dit is niet geobserveerd met laaggedoseerde combinatie contraceptiva.

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

Steroïden-bindende stoffen

Theoretisch kunnen potentiële interacties met corticosteroïden-bindende synthetische harsen zoals colestyramine, en met antacida niet uitgesloten worden. Wanneer zulke middelen op hetzelfde tijdstip gegeven worden als Budenofalk 3 mg, kunnen zulke interacties leiden tot een afname van het effect van budesonide. Daarom moeten zulke middelen niet gelijktijdig ingenomen worden, maar met tenminste 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

Inname tijdens de zwangerschap moet vermeden worden tenzij er dringende redenen zijn voor een behandeling met Budenofalk 3 mg. 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 budesonide concentratie in plasma hoger bij de behandeling met Budenofalk 3 mg 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 inname van Budenofalk 3 mg 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: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden: ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem orgaan klassen	Frequentie volgens MedDRA	Bijwerking
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 adrenale cortex, rode striae, steroïden acne, verstoring van de secretie van geslachtshormonen (met als gevolg bv. amenorroe, hirsutisme, impotentie)
	Zeer zelden	Groeiachterstand bij kinderen
Oogaandoeningen	Zelden	Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, abdominale pijn
	Soms	Gastroduodenaal ulcus
	Zelden	Pancreatitis
	Zeer zelden	Constipatie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Toegenomen risico op een infectie
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak	Spier- en gewrichtspijn, spierzwakte en stuip trekkingen, osteoporose
	Zelden	Osteonecrose
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Zeer zelden	Pseudotumor cerebri inclusief papilloedeem bij jongvolwassenen
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, prikkelbaarheid, euforie
	Soms	Psychomotorische hyperactiviteit, angst
	Zelden	Agressie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contact dermatitis
	Zelden	Ecchymose
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Toegenomen risico op trombose, vasculitis (ontweningsverschijnsel 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 systemisch werkzame 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 glucocorticosteroid gerelateerde bijwerkingen bij gebruik van oraal Budenofalk lager is dan bij orale behandeling met equivalente doseringen prednisolon.

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.

Bijwerkingen bij kinderen tijdens klinische studies

Ziekte van Crohn

Tijdens klinische studies met Budenofalk 3 mg capsules bij 82 pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn waren bijniersuppressie en hoofdpijn de meest frequente bijwerkingen. Er werden zowel typische bijwerkingen voor glucocorticosteroiden gerapporteerd, als andere zeldzame reacties zoals duizeligheid, misselijkheid, braakneigingen en hyperacusis (zie ook rubriek 5.1).

Auto-immuun hepatitis

Veiligheidsgegevens verkregen uit een subgroep van 42 pediatrische patiënten in klinische studies naar auto-immuun hepatitis toonden aan dat de gerapporteerde bijwerkingen niet verschillend waren en niet frequenter voorkwamen in vergelijking met de volwassen populatie in deze studie (zie ook rubriek 5.1).

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 capsules 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.

Budenofalk capsules laat een dosisafhankelijke invloed op cortisol plasmaspiegels zien, die bij de aanbevolen dosering van 9 mg budesonide/dag significant kleiner is dan die van klinisch equivalente effectieve doseringen van systemische glucocorticosteroiden.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Morbus Crohn

Klinische studie bij volwassen patiënten met morbus Crohn

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy studie bij patiënten met milde tot matige morbus Crohn ($200 < \text{CDAI (Crohn's disease activity index)} < 400$) waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan, werd de effectiviteit van 9 mg budesonide in een enkelvoudige dagelijkse dosering (9 mg OD) vergeleken met de behandeling met 3 mg budesonide drie maal daags (3 mg TID).

Het primaire effectiviteitseindpunt was het aantal patiënten in remissie ($\text{CDAI} < 150$) in week 8.

In totaal waren er 471 patiënten geïncludeerd in de studie (full analysis set, FAS), 439 patiënten waren in de per protocol (PP) analyse set. Er waren geen relevante verschillen in de basiskenmerken in beide behandelgroepen. Tijdens de bevestigingsanalyse was 71,3% van de patiënten in remissie in de 9 mg OD groep en 75,1% in de 3 mg TID groep (PP) ($p: 0,01975$); dit demonstreerde de non-inferioriteit van 9 mg budesonide OD ten opzichte van 3 mg budesonide TID.

Er werden geen geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Klinische studies bij pediatrie patiënten met morbus Crohn

Twee gerandomiseerde gecontroleerde studies met budesonide 3 mg capsules bevatten patiënten tussen 8 en 19 jaar met milde tot matige actieve morbus Crohn ($\text{PCDAI (paediatric CD activity index)} 12,5-40$) met ontsteking van het ileum, ileocolische ontsteking of geïsoleerde colitis.

In één studie werden in totaal 33 patiënten behandeld met ofwel 9 mg/dag budesonide (3 mg driemaal daags) gedurende 8 weken gevolgd door 6 mg/dag budesonide in week 9 en 3 mg/dag budesonide in week 10 ofwel met prednison (40 mg/dag gedurende 2 weken, afbouwend tot 0 in stappen van 5 mg/week (iedere week 5 mg/dag minder)). Remissie ($\text{PCDAI} \leq 10$) werd bereikt bij 9/19 patiënten (47,3%) in de budesonide groep (zowel in week 4 als week 12) en bij 8/14 (57,1% in week 4) en 7/14 (50% in week 12) van de patiënten in de prednisongroep.

Een tweede studie met hierin 70 kinderen met ziekte van Crohn vergeleek twee doseerschema's met budesonide: De patiënten in groep 1 werden gedurende 7 weken behandeld met 9 mg/dag budesonide (3 mg driemaal daags). Deze behandeling werd opgevolgd door 6 mg/dag budesonide (3 mg tweemaal daags) gedurende 3 extra weken. De patiënten in groep 2 werden gedurende 4 weken behandeld met 12 mg/dag budesonide (3 mg driemaal daags en 3 mg eenmaal daags) en daarna gedurende steeds 3 weken met 9 mg/dag budesonide (3 mg driemaal daags) enerzijds en 6 mg/dag budesonide (3 mg tweemaal daags) anderzijds. Na 7 weken was de PCDAI verbeterd (gedefinieerd als een afname in de PCDAI met 10 of meer punten) bij 18/35 (51,4%) patiënten uit groep 1 en bij 26/35 (74,1%) patiënten uit groep 2.

31/35 (88,6%) van de patiënten in groep 1 en 34/35 (97,1%) van de patiënten in groep 2 kreeg bijwerkingen. Aan het einde van de studie werd bij 9/35 patiënten in elke behandelgroep een cortisolniveau gemeten van $\geq 5,4 \mu\text{g/dL}$.

32 van de 70 patiënten stopten voortijdig met de studie. De belangrijkste redenen hiervoor waren: gebrek aan effectiviteit (22/70) en bijwerkingen (10/70).

Microscopische colitis

Klinische studies naar inductie van remissie bij collage colitis

In twee prospectieve, dubbelblinde (DB), gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studies met patiënten met actieve collage colitis zijn de werkzaamheid en veiligheid van budesonide geëvalueerd voor inductie van remissie bij collage colitis.

In één studie werden 30 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met 9 mg budesonide per dag, 25 patiënten naar een behandeling met 3 gram mesalazine per dag en 37 patiënten naar placebo. De

primaire werkzaamheidsvariabele was het percentage patiënten in klinische remissie, gedefinieerd als ≤ 3 stoelgangen per dag. 80% van de patiënten die met budesonide werden behandeld, 44% van de patiënten die met mesalazine werden behandeld en 59,5% van de patiënten in de placebogroep bereikten het primaire eindpunt (budesonide versus placebo: $p = 0,072$). In overeenstemming met een andere definitie voor 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 vóór de laatste toediening van het studiegeneesmiddel, bereikte 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 enkele van de bijwerkingen in de budesonidegroep werd beschouwd verband te houden met het geneesmiddel.

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

Klinische studie naar behoud van remissie bij collagene colitis

In een prospectieve, dubbelblinde (DB), gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie met patiënten met latente collagene colitis zijn de klinische werkzaamheid en veiligheid van budesonide geëvalueerd voor behoud van remissie bij collagene colitis.

Het primaire eindpunt was het aantal patiënten in klinische remissie over een periode van 52 weken. Remissie werd gedefinieerd als een gemiddelde van < 3 stoelgangen/dag, waarvan een gemiddelde van < 1 waterige stoelgang/dag in de week vóór het laatste bezoek en geen herval gedurende 1 jaar. Herval werd gedefinieerd als een gemiddelde van ≥ 3 stoelgangen/dag, waarvan een gemiddelde van ≥ 1 waterige stoelgang/dag in de voorafgaande week.

92 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling in de DB fase (44 budesonide, 48 placebo) en namen ten minste één dosis van de studiemedicatie (full analysis set, FAS). De dosering was 6 mg budesonide/dag, afgewisseld met 3 mg budesonide/dag (overeenkomend met een gemiddelde dagelijkse dosis van 4,5 mg budesonide). In de eindanalyse bereikten aanzienlijk meer patiënten in de budesonidegroep (61,4%) in vergelijking met patiënten in de placebogroep (16,7%) het primaire eindpunt, wat de superioriteit aantoont van budesonide ten opzichte van placebo ($p < 0,001$).

Klinische studie naar inductie van remissie bij lymfocyttaire colitis

In een prospectieve, dubbelblinde (DB), dubbeldummy, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie met patiënten met actieve lymfocyttaire colitis zijn de klinische werkzaamheid en veiligheid van budesonide geëvalueerd bij de inductie van remissie bij lymfocyttaire colitis.

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

57 patiënten werden gerandomiseerd (telkens 19 patiënten in de budesonidegroep, mesalazinegroep en placebogroep) en namen ten minste één dosis van de studiemedicatie (budesonide: 9 mg eenmaal daags; mesalazine: 3 gram eenmaal daags). De behandeling duurde 8 weken.

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

Auto-immuun hepatitis

Klinische studie bij volwassen patiënten met auto-immuun hepatitis

In een prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie werden 207 patiënten met auto-immuun hepatitis (AIH) zonder levercirrose behandeld met initiële dagelijkse doses van 9

mg/dag budesonide (n= 102) gedurende 6 maanden of 40 mg/dag prednison (afbouwend tot 10 mg/d, n=105). Na het bereiken van biochemische remissie werd de budesonide dosis gereduceerd tot 6 mg/d. Patiënten kregen ook 1-2 mg/kg/dag azathioprine gedurende de studie. Het samengestelde primaire eindpunt was het bereiken van volledige biochemische remissie (normale serumwaarden voor ASAT en ALAT) zonder het optreden van gepredefinieerde steroïdspecifieke bijwerkingen na 6 maanden. Dit primaire eindpunt werd bereikt bij 47% van de patiënten in de budesonide groep en bij 18% van de patiënten in de prednison groep ($p<0,001$).

Wat de secundaire effectiviteitsvariabelen betreft, trad na 6 maanden volledige biochemische remissie op bij 60% van de patiënten in de budesonide groep en bij 39% van de patiënten in de prednison groep ($p<0,001$). 72% en 42% van de patiënten in respectievelijk de budesonide en prednison groep ontwikkelde geen steroïdspecifieke bijwerkingen ($p<0,001$). Na de gecontroleerde dubbelblinde fase werd additioneel een open-label, follow-up behandeling van 6 maanden aangeboden aan alle patiënten. Het aantal patiënten met biochemische remissie en het aantal patiënten met complete respons (statistisch niet significant) was nog steeds hoger in de originele budesonide groep dan in de prednison groep.

Klinische studie bij pediatrie patiënten met auto-immuun hepatitis

De veiligheid en effectiviteit van budesonide bij 46 pediatrie patiënten (11 mannelijk; 35 vrouwelijk) van 9 tot 18 jaar werden bestudeerd. Het aantal volledige responders bij patiënten ≤ 18 jaar was beduidend lager in vergelijking met de volwassen patiënten. Er was geen significant verschil tussen de behandelingsgroepen. Na onderhoudsbehandeling met budesonide gedurende 6 extra maanden was het aantal pediatrie patiënten dat volledige respons vertoonde nog altijd iets lager in vergelijking met de volwassen patiënten, maar het verschil tussen de leeftijdsgroepen was veel kleiner. Er was geen significant verschil voor wat betreft het aantal volledige responders tussen de patiënten behandeld met prednison en patiënten continu behandeld met budesonide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van budesonide oraal toegediend als zuivere grondstof is snel en volledig.

Na een dosis van 3 mg budesonide 's morgens vlak voor het ontbijt, is de gemiddelde C_{max} 1-4 ng/ml na gemiddeld 5-7 uur. De absolute, systemische biologische beschikbaarheid van Budenofalk bij gezonde vrijwilligers en patiënten is ca. 11%.

Na een enkelvoudige dosis Budenofalk capsules bij patiënten met de ziekte van Crohn (actief) is de absolute, systemische biologische beschikbaarheid ca. 20%; echter na herhaalde doseringen gedurende 8 weken benadert deze biologische beschikbaarheid die van de gezonde vrijwilligers. Gemiddeld wordt ongeveer 70% van budesonide, toegediend als Budenofalk capsules, geabsorbeerd in het ileum en colon ascendens bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Distributie

Budesonide heeft een groot distributie volume (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 glucocorticoid activiteit. De glucocorticosteroid activiteit van de belangrijkste metabolieten 6β -hydroxybudesonide en 16α -hydroxyprednisolon is minder dan 1% vergeleken met die van budesonide.

Eliminatie

De eliminatie van budesonide, toegediend als Budenofalk capsules, wordt bepaald door de absorptiesnelheid van budesonide; de eliminatie halfwaardetijd is gemiddeld 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 slechts niet tot nauwelijks 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.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische eigenschappen van budesonide werden geëvalueerd bij 12 pediatrische patiënten met morbus Crohn (leeftijd 5 tot 15 jaar). Na meervoudige toedieningen met budesonide (3 mg budesonide 3 maal daags gedurende een week) was de gemiddelde AUC van budesonide tijdens het doseerinterval ongeveer 9.9 ng h/ml, en C_{max} ongeveer 1.8 ng/ml. De afgifte van oraal budesonide (3 mg, enkelvoudige dosis) bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met de afgifte bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Inhoud capsule

Methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:1) (Eudragit L),
Methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:2) (Eudragit S),
Ammonium methacrylaat copolymeer (type A) (Eudragit RL),
Ammonium methacrylaat copolymeer (type B) (Eudragit RS),
lactosemonohydraat,
maïsstijfsel,
povidon K 25,

sucrose,
talk,
triethylcitraat.

Capsule:

gelatine,
erythrosine (E127),
natriumlaurylsulfaat,
titaniumdioxide (E171),
ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium strips: 9 of 10 capsules per strip.

Verpakkingsgroottes: kartonnen doosje met 45, 50, 90 of 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Dr. Falk Pharma Benelux B.V.
Van Deventerlaan 31
3528 AG Utrecht

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

RVG 22557

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

Datum van eerste verlening: 8 maart 2000

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 8 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst betreft de rubriek 7: 1 februari 2021.