

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BUDENOFALK 3 mg maagsapresistente capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Budesonide 3 mg

Hulpstoffen met bekend effect: lactose en sacharose  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsules  
Roze capsules

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van acute aanvallen van de ziekte van Crohn bij patiënten met milde tot matige ziekte aan het terminale ileum en/of de colon ascendens.
- Microscopische colitis
- Niet-cirrotische auto-immune hepatitis bij volwassenen > 18 jaar

Opmerking voor patiënten behandeld voor niet-cirrotische auto-immune hepatitis:  
Bij patiënten die azathioprine kunnen verdragen, dient de behandeling voor inductie en behoud van de remissie met budesonide gecombineerd te worden met azathioprine.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### *Ziekte van Crohn*

#### Inductie van remissie

De aanbevolen dagelijkse dosis is drie capsules eenmaal daags 's morgens of één capsule (met 3 mg budesonide) driemaal daags ('s morgens, 's middags en 's avonds; dit komt overeen met een totale dagelijkse dosis van 9 mg budesonide) als dit makkelijker is voor de patiënt.

#### Toedieningsduur

De behandelingsduur wordt door de arts bepaald en is afhankelijk van de evolutie van het ziektebeeld.

#### *Microscopische colitis*

#### Inductie van remissie

De dagelijks aanbevolen dosis is 3 capsules (samen een totaal van 9 mg budesonide bevattend), 1 x per dag 's ochtends.

#### 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.

#### Toedieningsduur

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-immune hepatitis*

#### Inductie van remissie

Voor de inductie van remissie (d.w.z. normalisatie van verhoogde laboratoriumwaarden) is de aanbevolen dagelijkse dosering één capsule (met 3 mg budesonide) driemaal daags ('s morgens, 's middags en 's avonds: dit komt overeen met een totale dagelijkse dosis van 9 mg budesonide).

#### Behoud van remissie

Na het bereiken van remissie is de aanbevolen dagelijkse dosering één capsule (met 3 mg budesonide) tweemaal daags (één capsule in de ochtend en één capsule in de avond: dit komt overeen met een totale dagelijkse dosis van 6 mg budesonide).

Als de concentratie transaminase ALAT en/of ASAT tijdens de onderhoudsbehandeling stijgt, dient de dosering te worden verhoogd naar 3 capsules per dag (dit komt overeen met een totale dagelijkse dosis van 9 mg budesonide) zoals beschreven voor de inductie van remissie.

#### Toedieningsduur

Voor de inductie van remissie dient een totale dagelijkse dosis van 9 mg gegeven te worden totdat remissie is bereikt. Daarna dient er voor het behoud van de remissie een totale dagelijkse dosis van 6 mg budesonide gegeven te worden. De behandeling voor behoud van de remissie bij auto-immune hepatitis dient ten minste 24 maanden voortgezet te worden. De behandeling mag alleen beëindigd worden als de biochemische remissie constant behouden blijft en er geen tekenen van ontsteking in een leverbiopsie aanwezig zijn.

#### Beëindiging van de behandeling

De behandeling met BUDENOFALK 3 mg nooit plots afbreken maar geleidelijk afbouwen (door de dosis te verminderen). Een geleidelijke dosisverlaging over een periode van 2 weken is aanbevolen.

#### Pediatrische patiënten

#### Kinderen jonger dan 12 jaar

BUDENOFALK 3 mg mag niet worden genomen door kinderen jonger dan 12 jaar, vanwege te weinig ervaring ermee en een mogelijk verhoogd risico op adrenale suppressie in deze leeftijdsgroep.

#### Adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van BUDENOFALK 3 mg bij kinderen van 12 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens over adolescente patiënten (12-18 jaar) met de ziekte van Crohn of AIH worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen aanbeveling voor een dosering worden gegeven.

#### Wijze van toediening

De capsule in haar geheel doorslikken (NIET KAUWEN), ongeveer ½ uur vóór de maaltijd, met een groot glas water.

Gelijktijdige inname van pompelmoessap moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

### 4.3 Contra-indicaties

BUDENOFALK 3 mg 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 3 mg verlaagt de systemische glucosteroïdeconcentraties sterker dan een conventionele orale glucosteroïdetherapie. De overstap van een andere steroidetherapie kan symptomen opwekken die te maken hebben met een verandering in systemische steroïdeconcentraties.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaucoom, cataract, familiale voorgeschiedenis van suikerziekte, familiale voorgeschiedenis van glaucoom, of elke andere toestand waarbij glucocorticoïden bijwerkingen kunnen hebben.

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

Als gevolg van de voornamelijk lokale werking van het geneesmiddel zijn er geen gunstige effecten te verwachten bij patiënten met extra-intestinale symptomen (bv. in de ogen, huid, gewrichten).

Systemische effecten van glucocorticosteroïden kunnen optreden, vooral als ze voorgeschreven worden bij hoge doses en voor langere periodes. Zulke effecten kunnen zijn: cushing-syndroom, onderdrukking van de bijnier, groeiachterstand, verminderde botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en een brede waaier van psychiatrische/gedragseffecten (zie rubriek 4.8).

#### Infectie

Onderdrukking van de ontstekingsreactie en immuunwerking verhoogt de gevoeligheid voor infecties en hun ernst. Er moet rekening gehouden worden met het risico op verergering van bacteriële, schimmel-, amoëbe- en virusinfecties tijdens een glucocorticosteroïdenbehandeling. Het klinische beeld kan vaak atypisch zijn en ernstige infecties, zoals septikemie en tuberculose kunnen gemaskeerd worden en kunnen daarom een gevorderd stadium bereiken voordat ze herkend worden.

#### Windpokken

Windpokken (waterpokken) is een bijzondere bekommernis, omdat deze normaal niet ernstige aandoening fataal kan zijn bij immuunonderdrukte patiënten. Patiënten zonder duidelijke voorgeschiedenis van windpokken moet aangeraden worden om nauw persoonlijk contact met windpokken of *Herpes zoster* te vermijden en bij blootstelling dringend medische diensten te raadplegen. Als de patiënt een kind is, moeten de ouders het advies hierboven krijgen. Passieve immunisatie met *Varicella zoster*-immunoglobuline (VZIG) is nodig voor blootgestelde niet-immune patiënten die systemisch glucocorticosteroïden toegediend krijgen of deze in de afgelopen 3 maanden hebben gebruikt. Dit moet binnen 10 dagen na de blootstelling aan waterpokken gegeven worden. Als een diagnose van waterpokken bevestigd wordt, vereist de aandoening een gespecialiseerde verzorging en spoedbehandeling. Er mag niet gestopt worden met glucocorticosteroïden en het kan zijn dat de dosis verhoogd moet worden.

#### Mazelen

Patiënten met een gecompromitteerde immuniteit die in contact komen met mazelen, moeten zo snel mogelijk na de blootstelling het normale immunoglobuline krijgen.

#### Vaccins

Levende vaccins mogen niet toegediend worden aan personen die chronisch glucocorticosteroïden gebruiken. De antilichaamrespons op andere vaccins kan verzwakt zijn.

### Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van de ervaring met patiënten in het late stadium van primaire biliaire cirrose (PBC) met levercirrose is een toegenomen systemische beschikbaarheid van budesonide voor alle patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie te verwachten.

Bij patiënten echter met een leveraandoening zonder levercirrose was budesonide in dagelijkse doses van 9 mg veilig en het werd goed verdragen. Er zijn geen aanwijzingen dat een specifieke dosisaanbeveling nodig zou zijn voor patiënten met niet-cirrotische leveraandoeningen of een slechts licht verstoorde leverfunctie.

### Visusstoornis

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

### Andere

Glucocorticosteroiden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) onderdrukken en de stressrespons verzwakken. Als patiënten een operatie of andere stress moeten ondergaan, is een aanvullende systemische glucocorticosteroidenbehandeling aanbevolen.

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

BUDENOFALK 3 mg maagsapresistente capsules bevat lactose en saccharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-isomaltase insufficiëntie of algehele lactasedeficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bij patiënten met auto-immune hepatitis dienen de serumspiegels van transaminasen (ALAT, ASAT) regelmatig gecontroleerd te worden om de dosis van budesonide adequaat aan te kunnen passen. Gedurende de eerste maand van de behandeling dienen de transaminasespiegels om de twee weken gecontroleerd te worden, daarna minimaal eens in de 3 maanden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

#### *Hartglycosiden*

De werking van het glycoside kan versterkt worden door kaliumgebrek.

#### *Saluretica*

De kaliumuitscheiding kan versterkt worden.

### 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.

Ketoconazol 200 mg eenmaal per dag p.o. verhoogde de plasmaconcentratie van budesonide (3 mg eenmalige dosis) ongeveer met een factor 6 bij gelijktijdige toediening. Als ketoconazol 12 uur na

budesonide werd toegediend, stegen de concentraties ongeveer met een factor 3. Aangezien er onvoldoende gegevens zijn voor doseringsaanbevelingen, moet de combinatie vermeden worden.

Andere krachtige remmers van CYP3A4 zoals ritonavir, itraconazol, claritromycine en pompelmoessap kunnen waarschijnlijk een duidelijke stijging veroorzaken van de plasmaconcentratie van budesonide. Daarom moet gelijktijdige inname van budesonide vermeden worden.

- CYP3A4-inductoren

Verbindingen of geneesmiddelen, zoals carbamazepine en rifampicine, die CYP3A4 induceren, kunnen de systemische, maar ook de lokale blootstelling van de darmmucosa aan budesonide verminderen. Een aanpassing van de budesonidedosis kan noodzakelijk zijn.

- CYP3A4-substraten

Verbindingen of geneesmiddelen die afgebroken worden door CYP3A4 kunnen in competitie treden met budesonide. Dit kan leiden tot een hogere plasmaconcentratie van budesonide als het concurrerende middel een sterkere affiniteit heeft voor CYP3A4, of - als budesonide sterker bindt aan CYP3A4 - de concentratie van het concurrerende middel in het plasma kan stijgen en dan kan een dosisaanpassing/-verlaging voor dit geneesmiddel nodig zijn.

Hoge plasmaconcentraties en versterkte effecten van glucocorticosteroiden werden gemeld bij vrouwen die ook oestrogenen of orale anticonceptie gebruiken, maar dit werd niet waargenomen bij orale laag gedoseerde combinatiecontraceptiva.

Cimetidine bij de 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.

Steroïdebindende verbindingen

Theoretisch kunnen mogelijke interacties met steroïdebindende synthetische harsen, zoals colestyramine, en met antacida niet uitgesloten worden. Als ze worden toegediend op hetzelfde tijdstip als BUDENOFALK 3 mg, kunnen zulke interacties het effect van budesonide verzwakken. Daarom mogen deze preparaten niet gelijktijdig gebruikt worden, maar met een tussenpoos van ten minste twee uur.

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 dwingende redenen zijn voor een behandeling met BUDENOFALK 3 mg. Er zijn weinig gegevens van zwangerschapsresultaten na orale toediening van budesonide aan mensen. Hoewel gegevens over het gebruik van geïnhaleerd budesonide in een groot aantal blootgestelde zwangerschappen niet wijzen op een nadelig effect, moet er verwacht worden dat de concentratiepiek van budesonide in het plasma hoger is bij de behandeling met BUDENOFALK 3 mg dan met geïnhaleerd budesonide. Bij drachtige dieren bleek budesonide, net als andere glucocorticosteroiden, afwijkingen te veroorzaken in de foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens werd nog niet vastgesteld.

### Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de menselijke melk (er zijn gegevens over de uitscheiding na inhalatie beschikbaar).

Er worden echter slechts lichte effecten verwacht op een zuigeling die borstvoeding krijgt na inname van BUDENOFALK 3 mg binnen de therapeutische spreiding. Er moet een beslissing getroffen worden over stopzetting van de borstvoeding of stopzetting/zich onthouden van de behandeling met

budesonide, na afweging van de voordelen van borstvoeding voor het kind en 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 na behandeling met budesonide in experimenteel onderzoek bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen specifiek 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 in 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).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie volgens MedDRA conventie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Vaak	Cushing-syndroom: bv. met vollemaansgezicht, obesitas op de romp, lagere glucosetolerantie, diabetes mellitus, hypertensie, natriumretentie met oedeem, toegenomen kaliumuitscheiding, inactieve of atrofische bijnierschors, rode striae, steroïdacne, verstoorde uitscheiding van geslachtshormonen (bv. amenorroe, hirsutisme, impotentie)
	Zeer zelden	Groeiachterstand bij kinderen
<i>Oogaandoeningen</i>	Zelden	Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Dyspepsie, abdominale pijn
	Soms	Duodenaal ulcus of maagulcus
	Zelden	Pancreatitis
	Zeer zelden	Constipatie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Vaak	Verhoogd infectierisico
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Vaak	Spier- en gewrichtspijn, spierverzwakking en spiertrekkingen, osteoporose
	Zelden	Osteonecrose
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
	Zeer zelden	Pseudotumor cerebri inclusief papiloedeem bij adolescenten
<i>Psychische stoornissen</i>	Vaak	Depressie, irriteerbaarheid, euforie
	Soms	Psychomotorische hyperactiviteit, angst
	Zelden	Agressie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contactdermatitis

	Zelden	Ecchymose
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zeer zelden	Hoger risico op trombose, vasculitis (ontwenningssyndroom na langdurige therapie)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer zelden	Vermoeidheid, onwelzijn

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

Soms kunnen bijwerkingen optreden die typisch zijn voor systemische glucocorticosteroïden. Deze bijwerkingen hangen af van de dosering, de behandelingsduur, gelijktijdige of eerdere behandeling met andere glucocorticosteroïden en individuele gevoeligheid.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de frequentie van bijwerkingen als gevolg van glucocorticosteroïdengebruik lager is met oraal ingenomen Budenofalk dan met de orale behandeling met equivalente doseringen van prednisolon.

Een exacerbatie of terugval van extra-intestinale symptomen (vooral in de huid en gewrichten) kan optreden bij het overschakelen van een patiënt van systemisch werkende glucocorticosteroïden naar een lokaal werkend budesonide.

#### Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten

##### *Ziekte van Crohn*

Tijdens klinisch onderzoek met BUDENOFALK 3 mg capsules bij 82 pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn waren bijniersuppressie en hoofdpijn de meest voorkomende bijwerkingen. Er werden zowel typische bijwerkingen van glucocorticosteroïden als andere zeldzame reacties zoals duizeligheid, misselijkheid, braken en hyperacusis gemeld (zie ook rubriek 5.1).

##### *Auto-immune hepatitis*

Uit veiligheidsgegevens van de subgroep van in totaal 42 pediatrische patiënten in een klinisch onderzoek naar auto-immune hepatitis bleek dat de gemelde bijwerkingen niet verschilden en niet meer voorkwamen dan bij de populatie volwassenen in dit onderzoek (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:

<b>België</b>	<b>Luxemburg</b>
Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97 B-1000 Brussel Madou Website: <a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie Hôpital Central 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034 F-54035 Nancy Cedex Fax : +33 3 83 32 33 44 E-mail : <a href="mailto:crpv@chru-nancy.fr">crpv@chru-nancy.fr</a>
	of
	Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments

	<p>Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Fax : +352 2479 5615 E-mail : <a href="mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu">pharmacovigilance@ms.etat.lu</a></p> <p>Link voor het formulier: <a href="http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html">http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html</a></p>
--	--

#### 4.9 Overdosering

Tot op heden zijn er geen gevallen van overdosering met budesonide bekend.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokaal werkzame corticosteroiden, ATC-code: A07EA06.

Het exacte mechanisme van budesonide bij de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen is nog niet helemaal opgehelderd. Gegevens uit klinisch farmacologisch onderzoek en gecontroleerd klinisch onderzoek wijzen er sterk op dat de werking van BUDENOFALK 3 mg overwegend gebaseerd is op een lokale werking in de darm. Budesonide is een glucocorticosteroïde met een sterk lokaal anti-inflammatoir effect. Bij doses die klinisch equivalent zijn aan systemisch werkende glucocorticosteroïden, onderdrukt budesonide de HPA-as significant minder en heeft het een zwakkere weerslag op ontstekingsmarkers.

BUDENOFALK 3 mg vertoont een dosisafhankelijke invloed op de plasmaconcentratie van cortisol, dat bij de aanbevolen dosis van 3 x 3 mg budesonide/dag aanzienlijk kleiner is dan bij klinisch equivalente werkzame doses van systemische glucocorticosteroïden.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Ziekte van Crohn*

##### *Klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn*

In een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo onderzoek bij patiënten met lichte tot matige ziekte van Crohn (200 < CDAI < 400) aan het terminale ileum en/of het colon ascendens, werd de werkzaamheid van 9 mg budesonide in een eenmalige dagdosis (9 mg OD) vergeleken met de behandeling met 3 mg budesonide driemaal daags (3 mg TID).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het percentage patiënten in remissie (CDAI < 150) in week 8.

In totaal werden 471 patiënten opgenomen in het onderzoek (volledige analyseset, FAS), 439 patiënten waren in de per protocol (PP) analyseset. Er waren geen relevante verschillen in de beginkenmerken in beide behandelingsgroepen. Bij de bevestigende analyse, verkeerden 71,3% van de patiënten in remissie in de groep op 9 mg OD en 75,1% in de groep op 3 mg TID (PP) (p: 0,01975) wat de niet-inferioriteit van 9 mg budesonide OD t.o.v. 3 mg budesonide TID aantoont.

Er werden geen aan het geneesmiddel gerelateerde ernstige bijwerkingen gemeld.

##### *Klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn*

Er zijn twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met BUDENOFALK 3 mg capsules uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 8-19 jaar met lichte tot matig actieve ziekte van Crohn (PCDAI [pediatrische activiteitsindex voor de ziekte van Crohn] 12,5-40) met een ontsteking van het ileum, het ileum en het colon of een geïsoleerde ontsteking van het colon.



In één onderzoek werden in totaal 33 patiënten behandeld met 9 mg budesonide per dag (3 mg driemaal daags (TID)) gedurende 8 weken, gevolgd door 6 mg budesonide per dag in week 9 en 3 mg budesonide per dag in week 10, of met prednison (40 mg/dag gedurende twee weken, afgebouwd naar nul in stappen van 5 mg/week). Er werd een remissie bereikt (PCDAI  $\leq$  10) door 9/19 (47,3%) patiënten in de budesonidegroep (zowel na 4 als na 12 weken) en door 8/14 (57,1% na 4 weken) en 7/14 (50% na 12 weken) patiënten in de prednisongroep.

In het tweede onderzoek bij 70 kinderen met de ziekte van Crohn werden twee doseringsschema's van budesonide met elkaar vergeleken: de patiënten in groep 1 werden 7 weken behandeld met 9 mg/dag budesonide (3 mg TID), gevolgd door 3 weken 6 mg/dag budesonide (3 mg tweemaal daags (BID)). In groep 2 werden de patiënten 4 weken behandeld met 12 mg/dag budesonide (3 mg TID en 3 mg eenmaal daags (MID)) en daarna 3 weken met 9 mg/dag budesonide (3 mg TID), gevolgd door nog eens 3 weken met 6 mg/dag budesonide (3 mg BID). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de gemiddelde daling in de PCDAI na 7 weken. In beide behandelgroepen werd een beduidende daling in de PCDAI gezien. De daling was duidelijker in groep 2, maar het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant (n.s.). Secundaire eindpunten voor werkzaamheid: er werd een verbetering (gedefinieerd als een daling in de PCDAI van  $\geq$  10 punten) gezien bij 51,4% van de patiënten in groep 1 en bij 74,3% van de patiënten in groep 2 (n.s.); remissie (PCDAI  $\leq$  12,5) werd gezien bij 42,9% van de patiënten in de eerste groep en bij 65,7% in de tweede groep (n.s.).

### *Microscopische colitis*

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

In twee prospectieve, dubbelblinde (DB), gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter onderzoeken met patiënten met actieve collagene colitis zijn de werkzaamheid en veiligheid van budesonide geëvalueerd voor inductie van remissie bij 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 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 = 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 onderzoeksgeneesmiddel, 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 ander onderzoek 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.

#### *Klinisch onderzoek naar behoud van remissie bij collagene colitis*

In een prospectief, dubbelblind (DB), gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek 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  $\geq$  3 stoelgangen/dag, waarvan een gemiddelde van  $\geq$  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 onderzoeksmedicatie (volledige analyseset, 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 ( $p < 0,001$ ).

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

In een prospectief, dubbelblind (DB), dubbeldummy, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek 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 onderzoeksmedicatie (budesonide: 9 mg eenmaal daags; mesalazine: 3 g 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-immune hepatitis*

##### *Klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met auto-immune hepatitis*

In een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrisch onderzoek werden 207 patiënten met auto-immune hepatitis (AIH) zonder cirrose maximaal 6 maanden behandeld met dagelijkse aanvangsdoses van 9 mg/dag budesonide ( $n=102$ ) of 40 mg/dag prednison (afgebouwd naar 10 mg/dag,  $n=105$ ). Bij biochemische remissie werd de dosis budesonide verlaagd naar 6 mg/dag. De patiënten kregen gedurende het hele onderzoek ook 1-2 mg/kg/dag azathioprine. Het samengestelde primaire eindpunt was volledige biochemische remissie na 6 maanden (d.w.z. normale serumspiegels van aspartaat- en alanine-aminotransferase), zonder optreden van vooraf gedefinieerde steroïdgebonden bijwerkingen. Dit primaire eindpunt werd bereikt bij 47% van de patiënten in de budesonidegroep en bij 18% van de patiënten in de prednisongroep ( $p < 0,001$ ).

Met betrekking tot de secundaire werkzaamheidsvariabelen trad er na 6 maanden in de budesonidegroep en de prednisongroep een volledige biochemische remissie op bij respectievelijk 60% en 39% van de patiënten ( $p=0,001$ ). Bij respectievelijk 72% en 47% van de patiënten in de budesonidegroep en de prednisongroep ontstonden geen steroïdgebonden bijwerkingen ( $p < 0,001$ ). Er waren tussen de behandelgroepen geen verschillen in de gemiddelde verlaging van de IgG- en  $\gamma$ -globulineconcentraties en in de verlaging van de percentages patiënten met verhoogde IgG- en  $\gamma$ -globulineconcentraties.

Alle patiënten kregen na de gecontroleerde, dubbelblinde fase een open vervolgbehandeling van nog eens 6 maanden aangeboden. In totaal deden er 176 patiënten mee aan deze open fase. Ze kregen 6 mg/dag budesonide in combinatie met 1-2 mg/kg/dag azathioprine. De percentages patiënten met biochemische remissie en de percentages patiënten met een volledige respons (niet statistisch significant) waren nog steeds hoger in de oorspronkelijke budesonidegroep (percentage volledige respons 60% en biochemische remissie 68,2% aan het einde van de open fase) dan in de oorspronkelijke prednisongroep (percentage volledige respons 49% en biochemische remissie 50,6% aan het einde van de open fase).

##### *Klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten met auto-immune hepatitis*

De veiligheid en werkzaamheid van budesonide werden onderzocht bij 46 pediatrische patiënten (11 jongens en 35 meisjes) van 9-18 jaar als een subgroep van patiënten uit de bovengenoemde klinische studie. 19 pediatrische patiënten werden behandeld met budesonide en 27 kregen het werkzame controlemiddel (prednison) voor inductie van remissie met een dagelijkse dosis van 9 mg budesonide.

Na 6 maanden onderzoek gingen 42 pediatrische patiënten nog eens 6 maanden door met een open vervolgbehandeling met budesonide.

Het percentage volledige responders (gedefinieerd als biochemische remissie, d.w.z. normalisatie van levertransaminasen (ASAT, ALAT) en zonder steroïdegebonden bijwerkingen) bij patiënten  $\leq 18$  jaar was aanzienlijk lager dan bij de volwassen patiënten. Er werd geen significant verschil tussen de behandelgroepen gezien. Na de vervolgbehandeling met budesonide gedurende nog eens 6 maanden was het percentage pediatrische patiënten met een volledige respons nog steeds iets lager dan bij de volwassen patiënten, maar was het verschil tussen de leeftijdsgroepen veel kleiner. Er was geen significant verschil in het percentage volledige responders tussen degenen die oorspronkelijk met prednison behandeld werden en degenen die constant behandeld werden met budesonide.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

BUDENOFALK 3 mg capsules bevatten maagsapresistent granulaat en hebben door de specifieke buitenlaag van het granulaat een vertraging van 2-3 uur. Bij gezonde vrijwilligers, alsook bij patiënten met ziekte van Crohn, werd de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 1-2 ng/ml budesonide ongeveer 5 uur na een orale dosis van BUDENOFALK 3 mg capsules waargenomen bij een eenmalige dosis van 3 mg, genomen vóór de maaltijden. De maximale afgifte treedt dus op in het terminale ileum en caecum, het gebied dat veelal het meest ontstoken is bij de ziekte van Crohn.

Bij patiënten met een ileostoma is de afgifte van budesonide uit BUDENOFALK 3 mg vergelijkbaar met die bij gezonde personen of patiënten met de ziekte van Crohn. Bij patiënten met een ileostoma werd aangetoond dat ongeveer 30-40% van het afgegeven budesonide zich nog in de ileostomazak bevindt, wat erop wijst dat een aanzienlijke hoeveelheid budesonide uit BUDENOFALK 3 mg normaal zal worden overgebracht in het colon.

Gelijktijdige inname van voedsel kan de afgifte uit het granulaat in de maag met 2-3 uur vertragen tot ongeveer 4-6 uur, zonder verandering in absorptiesnelheid.

### Distributie

Budesonide heeft een groot distributievolume van ongeveer 3 l/kg. Gemiddeld bindt 85 -90% aan eiwitten.

### Biotransformatie

Budesonide ondergaat een uitgebreide biologische transformatie in de lever (ongeveer 90%) tot metabolieten met een lage glucocorticosteroïde-activiteit. De glucocorticosteroïde-activiteit van de voornaamste metabolieten, 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon, is lager dan 1% van die van budesonide.

### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3-4 uur. De systemische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers alsook bij vastende patiënten met inflammatoire darmaandoeningen is ongeveer 9-13%. De klaring van budesonide is ongeveer 10-15 l/min.

Budesonide wordt zo goed als niet of slechts in marginale hoeveelheden door de nier uitgescheiden.

### Specifieke patiëntenpopulaties (leveraandoeningen)

Een relevant percentage van budesonide wordt in de lever afgebroken. De systemische blootstelling aan budesonide kan versterkt zijn bij patiënten met een verstoorde leverfunctie door een afname in het budesonidemetabolisme door CYP3A4. Dit hangt af van het type en de ernst van de leveraandoening.

### Pediatrische patiënten met lichte tot matig actieve CD met symptomen ervan in ileum en colon

De farmacokinetiek van budesonide werd beoordeeld bij 12 pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn (leeftijd: 5 – 15 jaar). Na meerdere toedieningen van een dosis budesonide (3 x 3 mg budesonide gedurende één week) was de gemiddelde AUC van budesonide tijdens het dosisinterval ongeveer 7 ng u/ml, en de  $C_{max}$  ongeveer 2 ng/ml. De dispositie van orale budesonide (3 mg, enkele dosis) was bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die van volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens uit onderzoek naar acute, subchronische en chronische toxicologie met budesonide wees op atrofie van de thymus en bijnierschors en een daling in vooral het aantal lymfocyten. Deze effecten waren minder uitgesproken of van dezelfde grootteorde als met andere glucocorticosteroïden. Net als met andere glucocorticosteroïden, en afhankelijk van de dosis en tijd en van de aandoening kunnen deze steroïdeneffecten ook relevant zijn voor de mens.

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

Er werd een licht verhoogd aantal basofiele leverfoci waargenomen bij onderzoek naar chronisch gebruik bij ratten met budesonide, en in carcinogeniciteitsonderzoek was er een hogere incidentie van primaire hepatocellulaire neoplasmata, astrocytomen (bij mannetjesratten) en mammatumoren (wijfjesratten). Deze tumoren waren waarschijnlijk te wijten aan de specifieke werking van de steroïdereceptor, de hogere metabolische belasting en anabole effecten op de lever, effecten die ook bekend zijn van andere glucocorticosteroïden in rattenonderzoek en daarom een klasse-effect zijn.

Budesonide heeft geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten. Bij drachtige dieren bleek budesonide, net als andere glucocorticosteroïden, foetusdood en afwijkingen in de foetusontwikkeling te veroorzaken (kleinere worpomvang, intra-uteriene groeiachterstand van foetussen en skeletafwijkingen). Sommige glucocorticosteroïden zouden volgens meldingen bij dieren een gespleten gehemelte veroorzaken. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is nog niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.6).

De werkzame stof budesonide vertoont een risico voor het milieu in een wateromgeving, met name voor vissen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sacharose, maïszetmeel, lactosemonohydraat, polyvidone, Eudragit (L, S, RS en RL), triethylcitraat, talk, gelatine, titaandioxide, E127 (erythrosine), E172 (ijzeroxide).

### **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.  
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Aluminiumblistert/PVC/PVDS.  
Dozen van 20, 50 en 100 maagsapresistente capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

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  
Nederland

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

BE206394

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 1999

Datum van laatste verlenging: 16 maart 2007

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

02/2021

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 03/2021