

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budenofalk® 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Budesonide

Elke dosis bevat 2 mg budesonide.

### Hulpstoffen met bekend effect

Eén dosis Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik bevat 600,3 mg propyleenglycol, 8,4 mg cetylalcohol en 15,1 mg cetostearylalcohol (bestanddeel van emulgerende was).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Schuim voor rectaal gebruik.

**Beschrijving:** wit tot grijs-wit, romig, stevig schuim.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van actieve colitis ulcerosa, die beperkt is tot het rectum en sigmoïd bij volwassen patiënten.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Eenmaal daags een dosis van 2 mg budesonide.

##### *Pediatrische patiënten en adolescenten*

Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik mag niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten vanwege onvoldoende ervaring bij deze leeftijdsgroep.

##### *Patiënten met nierfalen*

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

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Aangezien de informatie beperkt is voor deze patiëntenpopulatie, kan er geen specifieke dosisaanbeveling gegeven worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

##### **Voor rectaal gebruik**

Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik kan 's ochtends of 's avonds worden toegediend.

Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik dient te worden gebruikt bij kamertemperatuur. Op de spuitbus wordt eerst een applicator bevestigd en deze wordt gedurende 15 seconden geschud voordat de applicator, zo ver als nog als comfortabel ervaren wordt, in het rectum wordt ingebracht. Let op dat de dosering uitsluitend voldoende accuraat is indien de spuitkop zo verticaal mogelijk omlaag gehouden wordt. Om een dosis Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik toe te dienen dient de spuitkop volledig ingedrukt te worden en daarna zeer langzaam te worden losgelaten. Na de toediening moet de applicator nog 10 -15 seconden in positie worden gehouden voordat deze kan worden teruggetrokken uit het rectum.

De beste resultaten worden verkregen wanneer de darmen zijn geledigd vóór toediening van Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik.

De gebruiksduur wordt door de behandelende arts bepaald. In het algemeen geldt dat een acute episode na 6 - 8 weken vermindert. Daarna dient Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik niet te worden gebruikt.

### 4.3 Contra-indicaties

Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik 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 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik levert lagere systemische steroïdenconcentraties op dan de conventionele orale glucocorticosteroïdetherapie met systemisch werkende corticoïden. Transfer van een andere glucocorticosteroïdebehandeling kan resulteren in het opnieuw verschijnen of optreden van symptomen gerelateerd aan de wijziging in systemische steroïdespiegels.

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.

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 immunwerking 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 immunonderdrukte 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. 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 glucocorticosteroiden 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 glucocorticosteroiden 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 biliare cholangitis (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 orale 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.

#### Pediatrische patiënten

Budenofalk 2mg/dosis schuim voor rectaal gebruik mag niet toegediend worden aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, wegens onvoldoende ervaring bij patiënten van deze leeftijdsgroep. De beschikbare veiligheidsinformatie over gebruik van Budenofalk 2mg/dosis schuim voor rectaal gebruik buiten de indicatie bij de pediatriese populatie is samengevat in rubriek 4.8.

#### 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).

Dit geneesmiddel bevat 600,3 mg propyleenglycol per dosis Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik. Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

Cetylalcohol en cetostearylalcohol kunnen plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

### **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 CYP3A4-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

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.

### Invloed op diagnostische tests

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 schuim voor rectaal gebruik. 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 schuim voor rectaal gebruik 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 gebruik van Budenofalk 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: ( $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ ), Zelden: ( $\geq 1/10000$  tot  $<1/1000$ ), Zeer zelden: ( $<1/10000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaanklassen	Frequentie volgens MedDRA conventie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	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)
Oogaandoeningen	Zelden	Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie
	Soms	Duodenaal ulcus of maagulcus
	Zelden	Pancreatitis
	Zeer zelden	Constipatie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Verhoogd infectierisico
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spier- en gewrichtspijn, spierverswakking en spiertrekkingen, osteoporose
	Zelden	Osteonecrose
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, irriteerbaarheid, euforie

Systeem/orgaanklassen	Frequentie volgens MedDRA conventie	Bijwerking
	Soms	Psychomotorische hyperactiviteit, angst
	Zelden	Agressie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contactdermatitis
	Zelden	Ecchymose
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hoger risico op trombose, vasculitis (ontwenningssyndroom na langdurige therapie)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Branderig gevoel in het rectum en pijn
	Zeer zelden	Vermoeidheid, onwelzijn

De volgende bijwerkingen werden ook nog gemeld in klinisch onderzoek met Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik (frequentie: soms): toegenomen eetlust, toename in bezinkingssnelheid erythrocyten, leukocytose, misselijkheid, buikpijn, winderigheid, paresthesie in de buikregio, anale fissuur, stomatitis aphthosa, frequente defecatie drang, rectale bloeding, stijging in transaminasen (ALAT, ASAT), toename in parameters van cholestase (GGTP, AF), stijging in amylase, verandering in cortisol, urineweginfecties, duizeligheid, reukstoornissen, slapeloosheid, versterkt transpireren, asthenie, gewichtstoename.

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

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

Sommige van de bijwerkingen werden gemeld na langdurig gebruik van oraal toegediend budesonide. Door de lokale werking is het risico op bijwerkingen van Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik over het algemeen lager dan bij gebruik van systemisch werkzame glucocorticosteroiden.

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 glucocorticosteroiden naar een lokaal werkend budesonide.

#### Pediatrische patiënten

Budenofalk 2mg/dosis schuim voor rectaal gebruik is niet goedgekeurd voor gebruik bij de pediatrie populatie. De bijwerkingen "Groeiachterstand" en "Pseudotumor cerebri inclusief papilloedeem" werden gemeld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar in de context van gebruik buiten de indicatie.

#### 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>
---------------	------------------

<p>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></p>	<p>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></p> <p>ou</p> <p>Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 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 pour le formulaire : <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

### Symptomen

Het is onwaarschijnlijk dat zich een acute overdosering voordoet, hoewel in geval van misbruik of chronische overdosering de kenmerken van hypercortisolisme kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

### Behandeling

In geval van overdosering, moet budesonide geleidelijk aan worden afgebouwd door de frequentie van toediening te verminderen of door vervanging door een minder krachtige corticosteroïde vanwege het risico op glucocorticosteroïde-insufficiëntie.

Verdere behandeling dient plaats te vinden zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationale gifcentrum, indien van toepassing.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire darmmiddelen, ATC code: A07EA06, corticosteroïden met lokale werking

Het exacte werkingsmechanisme van budesonide in de behandeling van colitis ulcerosa/procto-sigmoiditis wordt nog niet volledig begrepen. Gegevens uit klinisch farmacologisch onderzoek en gecontroleerd klinisch onderzoek wijzen er sterk op dat de werking van budesonide overwegend gebaseerd is op een lokale werking in de darm. Budesonide is een glucocorticosteroïde met een sterk lokaal anti-inflammatoir effect.

Bij een rectaal toegediende dosering van 2 mg budesonide, die klinisch vergelijkbaar effectief is aan systemisch werkende glucocorticosteroïden, is er zo goed als geen onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas (HPA-as).

Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik onderzocht tot de dagelijkse dosering van 4 mg budesonide vertoonde zo goed als geen invloed op het plasmacortisolniveau.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemeen aspect van budesonide

#### *Absorptie*

Na orale toediening is de systemische beschikbaarheid van budesonide ongeveer 10%.

#### *Distributie*

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

#### *Biotransformatie*

Budesonide wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd (ongeveer 90%) tot metabolieten van lagere glucocorticosteroïdeactiviteit. De belangrijkste metabolieten 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon – beide gevormd via CYP3A - hebben een glucocorticoïde werking van minder dan 1% vergeleken met die van budesonide.

#### *Eliminatie*

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening 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 relevante proportie van budesonide wordt gemetaboliseerd in de lever. De systemische blootstelling van budesonide kan hoger zijn bij patiënten met een verstoorde leverfunctie door een verlaagd budesonidemetabolisme door CYP3A4. Dit is afhankelijk van het type en de ernst van de leveraandoening.

### Speciale aspecten van Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik

#### *Absorptie*

De oppervlakten onder de concentratie-tijd curve na rectale toediening zijn iets hoger dan na orale toediening (historische controles). Het piekniveau bij gebruik van Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik worden verkregen na gemiddeld 2-3 uur. Accumulatie na herhaalde toediening kan uitgesloten worden.

#### *Distributie*

Scintigrafisch onderzoek met technetiumgemerkt Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik bij patiënten met colitis ulcerosa toonde aan dat het schuim zich over het hele sigmoïd verspreidt.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinisch onderzoek op honden heeft aangetoond dat Budenofalk lokaal goed verdragen wordt.

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 de lymfocyten. Deze effecten waren minder uitgesproken of van dezelfde grootte-orde als met andere glucocorticosteroïden. Net als met andere glucocorticosteroïden, en afhankelijkheid van de dosis en tijd en de aandoeningen 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 van budesonide bij ratten, 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 rattenonderzoeken en daarom een klasse-effect zijn.

Budesonide had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten. Bij zwangere dieren werd aangetoond dat budesonide net als andere glucocorticosteroïden foetale dood en afwijkingen veroorzaakt in de foetale ontwikkeling (kleinere worpomvang, intra-uteriene groeiachterstand van foetussen en skeletmisvormingen). Van sommige glucocorticoiden werd gemeld dat ze een gespleten gehemelte veroorzaken bij dieren. De relevantie van deze bevindingen voor de mens werd nog niet bepaald (zie ook rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Propyleenglycol  
Gezuiverd water  
Emulgerende was  
Macrogolstearylether  
Cetylalcohol  
Citroenzuurmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
*Drijfgassen:*  
Propaan  
n-Butaan  
Isobutaan

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.  
Na aanbreken van de verpakking: 4 weken.

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

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

De spuitbus staat onder druk en bevat 6,5% (g/g) ontvlambaar drijfgas. Het moet weggehouden worden van eventuele vlammen of vonken, met inbegrip van sigaretten.  
Beschermen tegen direct zonlicht. Niet met geweld proberen te openen, niet doorboren of verbranden, zelfs niet als de spuitbus leeg is. Niet spuiten nabij een vlam of brandbaar materiaal.

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

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

*Verpakkingsgroottes:*

Oorspronkelijke verpakking met 1 spuitbus, bevat ten minste 14 doses met elk 1,2 g schuim voor rectaal gebruik.

Oorspronkelijke verpakking met 2 spuitbussen, bevatten ten minste 2 x 14 doses met elk 1,2 g schuim voor rectaal gebruik.

Ziekenhuisverpakking met 1 spuitbus, bevat ten minste 14 doses met elk 1,2 g schuim voor rectaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

BE451644

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 Maart 2014

Datum van laatste verlenging: 14 November 2019

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

02/2021

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2021