

1. LEGEMIDLETS NAVN

Budenofalk 4 mg stikkpiller

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver stikkpille inneholder 4 mg budesonid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Stikkpille

Hvite, torpedoformede stikkpiller (ca. 2 cm lange) med en glatt overflate.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Korttidsbehandling av mild til moderat akutt ulcerøs kolitt begrenset til rektum (ulcerøs proktitt) hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte daglige dosen er 4 mg budesonid som én stikkpille på 4 mg.

Administrasjonsmåte

Kun til rektal administrasjon.

Budenofalk 4 mg stikkpiller skal administreres rundt sengetid. Tarmen bør, om mulig, være tom før administrasjon av Budenofalk 4 mg stikkpiller for å få best mulig resultater.

Behandlingsvarighet

Behandlingens varighet avgjøres av legen. En akutt episode avtar som regel etter 6 til 8 uker. Budenofalk 4 mg stikkpiller bør ikke brukes etter denne tidsperioden.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes foreløpig ingen tilgjengelige data om pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi budesonid bare i liten grad utskilles gjennom nyrene, kan pasienter med lett til moderat nedsettelse behandles med de samme dosene som pasienter uten nedsatt nyrefunksjon.

Selv om det ikke forventes at farmakokinetikken til budesonid vil bli endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør det i mangel av ytterligere data utvises forsiktighet ved administrering av legemidlet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Budenofalk 4 mg stikkpiller har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det må derfor utvises forsiktighet ved administrasjon av produktet hos disse pasientene (se også pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre (> 65 år)

Det anbefales ingen spesiell dosejustering. Erfaring med bruken av Budenofalk 4 mg stikkpiller hos de eldre er imidlertid begrenset.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Budenofalk 4 mg stikkpiller hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Levercirrhose

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er nødvendig å utvise forsiktighet hos pasienter med tuberkulose, hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom, katarakt, familiehistorikk med diabetes, familiehistorikk med glaukom eller noen annen tilstand der glukokortikosteroider kan ha negative virkninger.

Det kan oppstå systemiske virkninger av glukokortikosteroider. Slike virkninger kan omfatte Cushings syndrom, nedsatt binyrefunksjon, nedsatt beinmineraltetthet, katarakt, glaukom og en lang rekke psykiatriske/adferdsrelaterte virkninger (se pkt. 4.8).

Infeksjon

Suppresjon av betennelsesresponsen og immunfunksjon øker mottakeligheten for infeksjoner og alvorlighetsgraden av disse. Risikoen for forringelse av bakterielle, fungale, amøbiske og virale infeksjoner under glukokortikosteroidbehandling må vurderes nøye. Den kliniske presentasjonen kan ofte være atypisk, og alvorlige infeksjoner som septikemi og tuberkulose, kan være skjult og derfor nå et fremskredent stadium før de avdekkes.

Vannkopper

Vannkopper krever spesiell oppmerksomhet siden det vanligvis er en ufarlig sykdom, men kan være dødelig hos pasienter med nedsatt immunforsvar. Pasienter som det ikke er sikkert at har hatt vannkopper, bør rådes til å unngå nærkontakt med vannkopper eller herpes zoster, og hvis de eksponeres, bør de søke umiddelbar legehjelp. Hvis pasienten er et barn, må foreldrene få rådene ovenfor. Passiv immunisering med varicella-zoster-immunoglobulin (VZIG) er nødvendig hos eksponerte pasienter som ikke er immune, som mottar systemiske glukokortikosteroider, eller som har brukt det i løpet av de foregående 3 månedene. Dette må gis innen 10 dager etter eksponeringen for vannkopper. Hvis en vannkopppiagnose bekreftes, krever sykdommen spesialisert pleie og rask behandling. Glukokortikosteroider bør ikke stoppes, og det kan hende at dosen må økes.

Meslinger

Pasienter med nedsatt immunforsvar som har kommet i kontakt med meslinger, bør så fremt det er mulig, motta normal immunoglobulin så snart som mulig etter eksponering.

Vaksiner

Levende vaksiner skal ikke gis til personer med kronisk kortikosteroidbruk. Antistoffresponsen på andre vaksiner kan være forminsket.

Pasienter med leverfunksjonssykdommer

Basert på erfaring med pasienter som lider av primær biliær kolangitt (PBC) i sent stadium med levercirrhose, forventes det en økt systemisk tilgjengelighet for budesonid hos alle pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med leversykdom uten levercirrhose var budesonid i daglige doser på 9 mg imidlertid trygt og godt tolerert. Ingen bestemt dosejustering er nødvendig for Budenofalk 4 mg stikkpiller for pasienter med ikke-cirrotisk leversykdom eller bare lett nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nyresykdommer

Selv om det ikke forventes at farmakokinetikken til budesonid vil bli endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør det i mangel av ytterligere data utvises forsiktighet ved administrering av legemidlet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelse har blitt rapportert i forbindelse med systemisk og topisk bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør det vurderes om pasienten skal henvises til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, for eksempel katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR), som har blitt rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

Interferens med serologisk testing

Fordi binyrefunksjonen kan bli undertrykt av behandling med budesonid, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnostisering av hypofyseinsuffisiens vise falske resultater (lave verdier).

Eldre (> 65 år)

Det bør tas hensyn til at det oftere kan oppstå bivirkninger hos eldre pasienter. Derfor bør eldre pasienter overvåkes nøye for bivirkninger.

Annet

Glukokortikosteroider kan forårsake suppresjon av HPA-aksen (hypotalamisk-hypofysær-adrenokortikal akse) og redusere stressresponsen. Når pasienter opereres eller utsettes for andre typer stress og det mistenkes binyresuppresjon, anbefales supplerende systemisk glukokortikosteroidbehandling.

Behandling med Budenofalk 4 mg stikkpiller resulterer i lavere systemiske steroidnivåer enn konvensjonell oral glukokortikosteroid behandling med kortikoider som virker systemisk. Overgang fra annen glukokortikosteroidbehandling kan føre til at symptomer knyttet til endring i systemiske steroidnivåer, kommer tilbake.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andre CYP3A4-hemmere bør unngås (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Hjerteglykosider

Virkningen av glykosidet kan forsterkes av kaliummangel, noe som er en potensiell og kjent bivirkning av glukokortikoider.

Saluretika

Samtidig bruk av glukokortikoider kan føre til forsterket kaliumutskillelse og forverret hypokalemi.

Farmakokinetiske interaksjoner

Cytokrom P450 (CYP)

CYP3A4-hemmere

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre nytteverdien veier opp for den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller bør pasientene overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

Ketokonazol 200 mg én gang daglig peroralt økte plasmakonsentrasjonene av budesonid (enkeltdose på 3 mg) ca. 6 ganger ved samtidig administrasjon. Når ketokonazol ble administrert 12 timer etter

budesonid, økte konsentrasjonene ca. 3 ganger. Ettersom det ikke finnes nok data til å gi doseanbefalinger, bør kombinasjonen unngås. Andre potente hemmere av CYP3A4, for eksempel ritonavir, itraconazol, klaritromycin og grapefruktjuice, kommer sannsynligvis også til å forårsake en markant økning av plasmakonsentrasjonene av budesonid. Samtidig administrasjon av budesonid bør derfor unngås.

CYP3A4-induktorer

Sammensetninger eller legemidler som karbamazepin og rifampicin, som induserer CYP3A4, kan redusere den systemiske, men også den lokale, eksponeringen av budesonid i tarmenes slimhinner. Det kan være nødvendig å justere budesoniddosen.

CYP3A4-substrater

Sammensetninger eller legemidler som metaboliseres av CYP3A4 kan komme til å konkurrere med budesonid. Dette kan føre til en økt budesonid-plasmakonsentrasjon hvis det konkurrerende stoffet har en sterkere affinitet til CYP3A4, eller, hvis budesonid binder seg sterkere til CYP3A4, kan det hende at det konkurrerende stoffet har økt plasmakonsentrasjon og at en dosejustering/-reduksjon av dette legemidlet er nødvendig.

Forhøyede plasmakonsentrasjoner og forsterkede virkninger av glukokortikosteroider har blitt rapportert hos kvinner som også mottar østrogen eller oral prevensjon, men dette har ikke blitt observert med orale lavdose kombinasjoner av prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Administrasjon under graviditet bør unngås med mindre det finnes tvingende årsaker til behandling med Budenofalk 4 mg stikkpiller. Det finnes lite informasjon om utfall av graviditet etter oral administrasjon av budesonid hos mennesker. Selv om data om bruk av inhalert budesonid i et stort antall eksponerte graviditeter ikke indikerer noen negativ effekt, forventes den maksimale konsentrasjonen av budesonid i plasma å være høyere ved behandlingen av Budenofalk 4 mg stikkpiller sammenlignet med inhalert budesonid. Hos drektige dyr har budesonid, i liket med andre glukokortikosteroider, vist seg å forårsake misdannelser på fostre (se pkt. 5.3). Relevansen av dette hos mennesker har ikke blitt fastslått.

Amming

Budesonid skilles ut i morsmelk hos mennesker (data om utskillelse etter bruk av inhalert middel er tilgjengelig). Bare mindre virkninger på ammede barn forventes etter administrasjon av Budenofalk 4 mg stikkpiller innenfor det terapeutiske området. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med budenosid skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av budesonid på fertiliteten til mennesker. Fertiliteten ble ikke berørt etter budesonidbehandling i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Budenofalk 4 mg stikkpiller har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

De følgende bivirkningene har blitt observert i kliniske studier med Budenofalk 4 mg stikkpiller:

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Mindre vanlige
Endokrine sykdommer		Binyreinsuffisiens
Nevrologiske sykdommer		Hodepine
Karsykdommer		Rødming
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerte, flatulens, pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menstruasjonsforstyrrelse, uregelmessig menstruasjon
Undersøkelser	Nedsatt kortisol	

De følgende kjente bivirkningene for legemiddelklassen (kortikosteroider, budesonid) kan også forekomme med Budenofalk 4 mg stikkpiller (ukjent frekvens):

MedDRA organklasser	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Økt infeksjonsfare
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi, hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	Depresjon, irritabilitet, eufori, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, aggresjon
Øyesykdommer	Glaukom, katarakt, tåkesyn (se også pkt. 4.4)
Karsykdommer	Økt risiko for trombose, vaskulitt, hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi, mage- eller tolvfingertarmsår, konstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Allergisk eksantem, petekkier, forsinket sårtilheling, kontaktdermatitt, ekkymose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi, muskelsvakhet, muskelrykninger, osteoporose, osteonekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Malaise, fatigue

Disse bivirkningene er typiske for systemiske glukokortikosteroider. Forekomsten av disse avhenger av doseringen, behandlingsvarigheten, samtidig eller tidligere behandling med andre glukokortikosteroider og personens sensitivitet.

På grunn av den lokale virkningen er risikoen for systemiske bivirkninger ved bruk av Budenofalk 4 mg stikkpiller generelt lavere enn ved å ta glukokortikosteroider som virker systemisk.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved en kortvarig overdose er ingen akutt medisinsk behandling nødvendig. Det finnes ingen spesiell motgift. Etterfølgende behandling skal være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarøika, tarmanitiseptika og antiinflammatoriske midler, kortikosteroider med lokal virkning, ATC-kode: A07EA06

Virkningsmekanisme

Den nøyaktige virkningsmekanismen til budesonid ved behandling av ulcerøs kolitt/proktitt forstås ikke fullt ut. Data fra kliniske farmakologistudier og kontrollerte kliniske studier indikerer sterkt at virkemåten til budesonid hovedsakelig er basert på en lokal virkning i tarmen. Budesonid er et glukokortikosteroid med en sterk lokal antiinflammatorisk virkning.

Klinisk effekt

En randomisert, dobbeltblind, dobbel-dummy klinisk fase III-studie (BUS-4/UCA) sammenlignet rektal behandling med Budenofalk 4 mg stikkpiller (BUS-gruppe) vs. Budenofalk 2 mg rektalskum (BUF-gruppe) ved behandling av pasienter med lett til moderat aktiv ulcerøs proktitt. 577 voksne pasienter ble randomisert (1:1) og gitt enten 4 mg budesonid én gang daglig som en stikkpille eller 2 mg budesonid én gang daglig som rektalskum i åtte uker. De koprime effektendepunktene var klinisk remisjon (definert som modifisert UC-DAI-underskårer for avføringsfrekvens = 0 eller 1 og for rektal blødning = 0) og tilheling av slimhinner (definert som modifisert UC-DAI-underskår for slimhinnes utseende = 0 eller 1). I per protokoll-analysen (PPS) oppnådde 197 av 250 pasienter (78,8 %) som brukte BUS og 194 av 261 pasienter (74,3 %) som brukte BUF, klinisk remisjon (fullstendig analysesett (FAS): 211 av 281 pasienter (75,1 %) i BUS-gruppen og 204 av 290 pasienter (70,3 %) i BUF-gruppen). Frekvensen av pasienter med slimhinnetilheling i BUS-gruppen var 81,2 % (PPS; 203 av 250 pasienter) sammenlignet med 81,2 % (PPS; 212 av 261 pasienter) i BUF-gruppen (FAS: 214 av 281 pasienter (76,2 %) i BUS-gruppen vs. 220 av 290 pasienter (75,9 %) i BUF-gruppen).

Sammenlignet med baseline var morgenkortisolverdiene etter endt behandling statistisk signifikant redusert i begge behandlingsgruppene i studien BUS-4/UCA med en mer markant reduksjon i 4 mg BUS-gruppen enn i 2 mg BUF-gruppen. Den kliniske relevansen av disse funnene har ikke blitt fastslått.

Sammenligning mellom innføring av stikkpillen om morgenen og om kvelden resulterte i en signifikant forskjell i favør av innføring om kvelden ($p = 0,03$) med en responderrateforskjell på 10,7 % for slimhinnetilheling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter rektal administrasjon av Budenofalk 4 mg stikkpiller hos friske forsøkspersoner viste budesonid en median forsinkelsestid på 0 timer og en tid til maksimal plasmakonsentrasjon på 3,50 timer.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) var 2,39 ng/ml og området under plasma-konsentrasjon-tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) var 17,0 t*ng/ml.

Gjentatt administrasjon av Budenofalk 4 mg stikkpiller én gang daglig over 6 dager hos friske forsøkspersoner førte ikke til akkumulasjon. C_{max} var 2,65 ng/ml, og AUC i doseringsintervall på 24 t ($AUC_{0-\tau}$) var 15,4 t*ng/ml.

Distribusjon

Budesonid har et høyt distribusjonsvolum (ca. 3 l/kg). Plasmaproteinbinding ligger på mellom 85 og 90 % i gjennomsnitt.

Biotransformasjon

Budesonid gjennomgår en omfattende biotransformasjon i tarmslimhinnene og leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten til hovedmetabolittene, 6 β -hydroksybudesonid og 16 α -hydroksyprednisolon er mindre enn 1 % av glukokortikosteroidaktiviteten til budesonid.

Eliminasjon

Median eliminasjonshalveringstid etter rektal administrasjon av budesonid er 3,97 timer hos friske forsøkspersoner. Budesonid har en høy clearingsfrekvens på ca, 80 l/t. Mindre enn 1 % av den administrerte dosen elimineres som intakt budesonid gjennom eliminering via nyrene.

En aldersrelatert reduksjon i eliminasjonshastighet ble observert etter rektal administrasjon av budesonid.

Nedsatt leverfunksjon

En relevant andel av budesonid metaboliseres i leveren av CYP3A4. Den systemiske eksponeringen av budesonid økes betydelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er ikke utført studier med Budenofalk 4 mg stikkpiller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra akutte, subkroniske og kroniske toksikologistudier med budesonid viste atrofier i thymuskjertelen og binyrebarken og en reduksjon av spesielt lymfocytter.

Budesonid hadde ingen mutagene virkninger i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Et liten økning i antall basofile fokale leverlesjoner ble observert i kroniske budesonid-studier på rotter, og i karsinogenisitetstudier ble det observert en økt forekomst av primære hepatocellulære neoplasmer, astrocytomer (hos hannrotter) og pattetumorer (hunnrotter). Disse tumorene er sannsynligvis et resultat av den spesifikke steroidreseptorvirkningen, økt metabolsk belastning og anabole virkninger på leveren. Dette er virkninger som også er kjent fra glukokortikosteroider i studier med rotter, og derfor representerer en klassevirkning i denne arten.

Budesonid hadde ingen effekt på fertilitet hos rotter. Hos drektige dyr har budesonid, i liket med andre glukokortikosteroider, vist seg å forårsake fosterdød og misdannelser på fostre (færre unger i kull, intrauterin vekstretardasjon for fostre og skjelettrelaterte misdannelser). Noen glukokortikoider har blitt rapportert å gi ganespalte hos dyr. Den kliniske relevansen av disse funnene hos mennesker har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Askorbylpalmitat (E 304 (i))
Hardt fett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite avtrekkbare strimler av PVC/LDPE eller PVC/PVdC/LDPE.
Pakningsstørrelser på 12, 30, 55 eller 60 stikkpiller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
tlf. + 49 (0)761 1514-0
faks + 49 (0)761 1514-321
e-post zentrale@drfalkpharma.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 21-14164

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2022

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2024