

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 9 mg budesonide.

Hulpstoffen met bekend effect: Elk zakje bevat 828 mg sucrose, 36 mg lactosemonohydraat en 900 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistent granulaat

Wit tot gebroken wit granulaat en wit tot lichtgeel poeder met citroensmaak, in één zakje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inductie van remissie bij patiënten met licht tot matig actieve ziekte van Crohn in het ileum en/of het colon ascendens.

Inductie van remissie bij patiënten met actieve microscopische colitis bij volwassenen in de leeftijd van ≥ 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ziekte van Crohn en microscopische colitis

Volwassenen > 18 jaar

De aanbevolen dagelijkse dosis is één zakje (met maagsapresistent granulaat met 9 mg budesonide) eenmaal daags 's morgens ongeveer een half uur vóór het ontbijt.

Pediatrische patiënten

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat mag niet ingenomen worden door kinderen en adolescenten wegens onvoldoende ervaring in deze leeftijdsgroep.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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 specifiek dosisadvies worden gegeven (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De inhoud van één zakje moet vóór het ontbijt ingenomen worden. Het granulaat moet op de tong gelegd worden en heel ingeslikt, met veel vocht (bv. een glas water). Er mag niet op het granulaat gekauwd worden en het mag niet geplet worden om vernietiging van de maagsapresistente buitenlaag van het granulaat te voorkomen. Als het middel te vroeg zou oplossen, is de verspreiding van het geneesmiddel niet meer voorspelbaar.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling moet beperkt worden tot 8 weken.

Beëindiging van de behandeling

De behandeling met Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat mag niet plotseling stopgezet worden. Aan het einde van de behandeling moet Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat met langere tussenpozen worden toegediend, d.w.z. om de andere dag tot twee weken lang. Daarna kan de behandeling stopgezet worden.

4.3 Contra-indicaties

Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat 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 9 mg maagsapresistent granulaat verlaagt de systemische steroidenconcentraties sterker dan een conventionele orale glucocorticosteroidtherapie. De overstap van een andere glucocorticosteroidtherapie kan symptomen opwekken die te maken hebben met een verandering in systemische steroidenconcentraties. 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 glucocorticosteroiden 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 glucocorticosteroiden kunnen optreden, vooral als ze voorgeschreven worden bij hoge doses en voor langere periodes. Zulke effecten kunnen zijn: cushing-syndroom, onderdrukking van de bijnieren, 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 zorgvuldig rekening gehouden worden met het risico op verergering van bacteriële, schimmel-, amoëbe- en virusinfecties tijdens een glucocorticosteroidenbehandeling. 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. 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 systemische glucocorticosteroiden 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 zijn gekomen met mazelen, moeten zo snel mogelijk na de blootstelling het normale immunoglobuline krijgen, indien mogelijk.

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 cirrose (PBC) met levercirrose is een toegenomen systemische beschikbaarheid van budesonide voor alle patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie te verwachten.

Bij patiënten met een leveraandoening zonder levercirrose was budesonide in dagelijkse doses van 9 mg echter 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 9 mg maagsapresistent granulaat bevat lactose, sucrose en sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose- of fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-isomaltase insufficiëntie, algehele lactasedeficiëntie of aangeboren lactase deficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Hartglycosiden

De werking van het glycoside kan versterkt worden door kaliumgebrek.

Diuretica

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 dosisaanbevelingen, moet de combinatie vermeden worden.

Andere krachtige remmers van CYP3A4 zoals ritonavir, itraconazol, claritromycine en grapefruitsap 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 (met bv. budesonide 3 mg capsules) kan noodzakelijk zijn.

- CYP3A4-substraten

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

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

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.

Steroïdenbindende verbindingen

Theoretisch kunnen mogelijke interacties met steroïdenbindende synthetische harsen, zoals colestyramine, en met antacida niet uitgesloten worden. Als ze worden toegediend op hetzelfde tijdstip als Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat, kunnen zulke interacties het effect van budesonide verzwakken. Daarom mogen deze preparaten niet gelijktijdig ingenomen 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 9 mg maagsapresistent granulaat. Er zijn weinig gegevens van zwangerschapsuitkomsten na orale toediening van budesonide aan mensen. Hoewel gegevens over het gebruik van geïnhaleerd budesonide in een groot aantal blootgestelde zwangerschappen niet duiden op een nadelig effect, moet er verwacht worden dat de concentratiepiek van budesonide in het plasma hoger is bij de behandeling met Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat dan met geïnhaleerd budesonide. Bij drachtige dieren bleek budesonide, net als andere glucocorticosteroïden, afwijkingen te veroorzaken in de foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens werd niet vastgesteld.

Borstvoeding

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

Er worden echter slechts lichte effecten verwacht op een kind dat borstvoeding krijgt na inname van Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat binnen de therapeutische spreiding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met budesonide moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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 dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende afspraken voor frequentie worden gebruikt in de evaluatie van bijwerkingen:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)

Vaak: ($\geq 1/100, <1/10$)

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

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

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

| Stelsel/orgaanclassen | 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) |
| | Zeer zelden | Groeiachterstand bij kinderen |
| Oogaandoeningen | Zelden | Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4) |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Vaak | Dyspepsie, buikpijn |
| | Soms | Duodenaal ulcus of maagulcus |
| | Zelden | Pancreatitis |
| | Zeer zelden | Constipatie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Vaak | Verhoogd infectierisico |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | Vaak | Spier- en gewrichtspijn, spierzwakte en spiertrekkingen, osteoporose |
| | Zelden | Osteonecrose |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn |
| | Zeer zelden | Pseudotumor cerebri inclusief papiloedeem bij adolescenten |
| Psychische stoornissen | Vaak | Depressie, prikkelbaarheid, euforie |
| | Soms | Psychomotorische hyperactiviteit, angst |
| | Zelden | Agressie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contactdermatitis |
| | Zelden | Ecchymose |
| Bloedvataandoeningen | Zeer zelden | Toegenomen risico op trombose, vasculitis (ontwenningssyndroom na langdurige therapie) |
| 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.

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.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de frequentie van bijwerkingen als gevolg van {E0E5B578-0400-CD3C-BCC1-999816AD979B}_BPRHealth_0.file

glucocorticosteroïden 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.

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:

| België | Luxemburg |
|--|--|
| Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97 B-1000 Brussel Madou Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg.be | Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr of Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link voor het formulier : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html |

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 corticosteroïden, ATC-code: A07EA06

Het exacte mechanisme van budesonide bij de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen is niet helemaal opgehelderd. Gegevens uit klinisch farmacologisch onderzoek en gecontroleerd klinisch onderzoek wijzen er sterk op dat de werking van Budenofalk maagsapresistent granulaat overwegend gebaseerd is op een lokale werking in de darm. Budesonide is een glucocorticosteroïd met een sterk lokaal anti-inflammatoir effect. Bij doses die klinisch equivalent zijn aan systemisch werkende

glucocorticosteroiden, onderdrukt budesonide de HPA-as significant minder en heeft het een zwakkere weerslag op de ontstekingsmarkers.

Budenofalk maagsapresistent granulaat vertoont een dosisafhankelijke invloed op de cortisolplasmaconcentraties die bij de aanbevolen dosis van 9 mg budesonide/dag significant lager is dan die van de klinisch equivalente doeltreffende doses systemische glucocorticosteroiden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ziekte van Crohn

In een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo onderzoek bij patiënten met lichte tot matige ziekte van Crohn ($200 < \text{CDAI} < 400$) 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 ($\text{CDAI} < 150$) in week 8. In totaal werden 471 patiënten opgenomen in het onderzoek. (volledige analyseset, FAS); 439 patiënten waren opgenomen in de per protocol (PP) analyseset. Er waren geen relevante verschillen in de beginkenmerken in beide behandelingsgroepen. Bij de bevestigende analyse, verkeerde 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.

Microscopische colitis

Klinische onderzoeken naar inductie van remissie bij collagene colitis

De werkzaamheid en veiligheid van budesonide voor de inductie van remissie bij collagene colitis werden geëvalueerd in twee prospectieve, dubbelblinde (DB), gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenteronderzoeken met patiënten met actieve 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 ≤ 3 stoelgangen per dag. 80% van de met budesonide behandelde patiënten, 44% van de met mesalazine behandelde patiënten en 59,5% van de patiënten in de placebogroep bereikten het primaire eindpunt (budesonide versus placebo = 0,072). Op grond van een andere definitie van 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 voorafgaand aan de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, bereikten 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 van de bijwerkingen in de budesonidegroep werd beschouwd als geneesmiddelgerelateerd.

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

Klinisch onderzoek naar inductie van remissie bij lymfocyttaire colitis

De klinische werkzaamheid en veiligheid van budesonide voor de inductie van remissie bij lymfocyttaire colitis werden geëvalueerd in een prospectief, dubbelblind (DB), *dubbeldummy*,

gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met patiënten met actieve lymfocytair colitis.

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

Er werden 57 patiënten gerandomiseerd (telkens 19 patiënten in de budesonidegroep, mesalazinegroep en placebogroep), die ten minste één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel kregen (budesonide: eenmaal daags 9 mg; mesalazine: eenmaal daags 3 g). De behandeling duurde 8 weken. In de bevestigende analyse bereikten significant meer patiënten in de budesonidegroep (78,9%) het primaire eindpunt dan in de placebogroep (42,1%), wat de superioriteit van budesonide ten opzichte van placebo aantoont ($p = 0,010$). Van de patiënten in de mesalazinegroep bereikte 63,2% klinische remissie ($p = 0,097$ vergeleken met placebo).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Door de specifieke buitenlaag van Budenofalk 9 mg maagsapresistent granulaat is er een vertraging van 2-3 uur. Bij vastende gezonde vrijwilligers bedroeg de gemiddelde piekplasmaconcentratie van budesonide ongeveer 6 uur na een eenmalige orale dosis van 9 mg budesonide maagsapresistent granulaat 2,2 ng/ml.

In een onderzoek met een eenmalige dosis van budesonide 3 mg maagsapresistent granulaat werd aangetoond dat gelijktijdige inname van voedsel de afgifte van granulaat uit de maag met ongeveer 2-3 uur kan vertragen, wat de vertraging verlengt met ongeveer 4-6 uur, zonder verandering in de absorptiesnelheid.

Distributie

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

Biotransformatie

Budesonide ondergaat een uitgebreide biologische transformatie in de lever (ongeveer 90%) tot metabolieten met een lage glucocorticosteroidenactiviteit. De glucocorticosteroidenactiviteit van de voornaamste metabolieten, 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -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 nieren uitgescheiden.

Specifieke patiëntenpopulaties (leveraandoeningen)

Een relevante hoeveelheid van budesonide wordt gemetaboliseerd in de lever. De systemische blootstelling aan 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.

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 de lymfocyten. Deze effecten waren minder uitgesproken of van dezelfde grootteorde als waargenomen met andere

glucocorticosteroïden. Net als andere glucocorticosteroïden, en afhankelijk van de dosis en tijd en van 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 bij ratten met budesonide, en in carcinogeniciteitsonderzoek werd een hogere incidentie van primaire hepatocellulaire neoplasmata, astrocytomen (bij mannetjesratten) en mammatumoren (wijfjesratten) waargenomen. Deze tumoren waren waarschijnlijk te wijten aan de specifieke werking van de steroïdenreceptor, de hogere metabole belasting en anabole effecten op de lever, effecten die ook bekend zijn van andere glucocorticosteroïden in rattenonderzoek en daarom een klasse-effect zijn bij deze diersoort.

Budesonide had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten. Bij drachtige 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 glucocorticosteroïden werd gemeld dat ze een gespleten gehemelte veroorzaken bij dieren. De relevantie van deze bevindingen voor de mens werd niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ammoniummethacrylaat copolymeer (type A) (Eudragit RL)
Ammoniummethacrylaat copolymeer (type B) (Eudragit RS)
Watervrij citroenzuur (voor pH-aanpassing)
Lactosemonohydraat
Citraensmaak
Magnesiumstearaat
Methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:1) (Eudragit L100)
Methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:2) (Eudragit S100)
Povidon K25
Sucralose
Suikerbolletjes (bestaande uit maïszetmeel en sucrose)
Sorbitol (E420)
Talk
Tri-ethylcitraat
Xanthaangom.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

{E0E5B578-0400-CD3C-BCC1-999816AD979B}_BPRHealth_0.file

Zakje van polyester/aluminium/polyethyleenfolie

Verpakkingsgrootten: 15, 20, 30, 50, 60 zakjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Duitsland
Tel.: +49 (0)761 1514-0

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

BE388717

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/2011
Datum van laatste verlenging: 09/05/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2021
Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2021