

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budenofalk 4 mg suppositorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 4 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium

Vita, torpedformade suppositorier (ca 2 cm långa) med slät yta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kortvarig behandling av lindrig till måttlig akut ulcerös kolit som är begränsad till rektum (ulcerös proktit) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad daglig dos är 4 mg budesonid som ett 4 mg-suppositorium.

Administreringssätt

Endast för rektal användning.

Budenofalk 4 mg suppositorier ska administreras vid sänggåendet. För att erhålla bästa resultatet ska tarmen om möjligt tömmas innan Budenofalk 4 mg suppositorier administreras.

Behandlingens längd

Läkaren bestämmer behandlingstidens längd. I allmänhet avtar en akut episod efter 6-8 veckor. Budenofalk 4 mg suppositorier ska inte användas längre tid än så.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns för närvarande inga data tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom budesonid endast i ringa grad utsöndras via njurarna kan patienter med lätt till måttlig nedsättning behandlas med samma doser som patienter utan njurfunktionsnedsättning.

Även om farmakokinetiken för budesonid inte förväntas vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion ska, i avsaknad av ytterligare data, försiktighet iakttas vid administrering av läkemedlet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Budenofalk 4 mg suppositorier har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och därför ska försiktighet iakttas vid administrering av läkemedlet till dessa patienter (se även avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre (>65 år)

Ingen särskild dosjustering rekommenderas. Erfarenheten av användning av Budenofalk 4 mg suppositorier hos äldre är dock begränsad.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Budenofalk 4 mg suppositorier för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Levercirros.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs hos patienter med tuberkulos, hypertension, diabetes mellitus, osteoporos, peptiskt magsår, glaukom, katarakt, hereditet för diabetes eller glaukom, eller andra tillstånd där glukokortikoider kan leda till biverkningar.

Systemiska effekter av glukokortikosteroider kan förekomma. Dessa effekter kan inkludera Cushings syndrom, adrenal suppression, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och en lång rad psykiska effekter/beteendeförändringar (se avsnitt 4.8).

Infektion

Hämning av det inflammatoriska svaret och immunfunktionen ökar känsligheten för infektioner och svårighetsgraden av dessa. Risken för försämring av bakterie-, svamp-, amöba- och virusinfektioner vid glukokortikoidbehandling bör noga övervägas. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner t.ex. septikemi och tuberkulos kan maskeras, och därför nå ett avancerat stadium innan de upptäcks.

Vattkoppor

Vattkoppor ska särskilt beaktas eftersom den här vanligen lindriga sjukdomen kan vara livshotande hos immunsupprimerade patienter. Patienter utan säkerställd anamnes på vattkoppor ska avrådas från nära kontakt med personer med vattkoppor eller herpes zoster och ska om de exponeras omedelbart kontakta läkare. Om patienten är ett barn måste föräldrarna få ovanstående råd. Exponerade, icke-immuna patienter som får behandling med systemiska glukokortikoider eller som fått sådan behandling under de föregående tre månaderna, måste få passiv immunisering med varicella zoster immunoglobulin (VZIG). Denna bör ges inom 10 dagar efter exponering för vattkoppor. Om diagnosen vattkoppor bekräftats, krävs specialistvård och omedelbar behandling. Glukokortikoidbehandlingen ska inte sättas ut och dosen kan behöva ökas.

Mässling

Patienter med nedsatt immunförsvar som har kommit i kontakt med mässling bör, om möjligt, få behandling med vanliga immunoglobuliner så snart som möjligt efter exponeringen.

Vaccin

Levande vaccin bör inte ges till personer som alltid använder glukokortikoider. Antikroppssvaret på andra vaccin kan vara nedsatt.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på erfarenhet från patienter med framskriden primär biliär kolangit (PBC) med levercirros förväntas en ökad systemisk tillgänglighet av budesonid hos alla patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med leversjukdom utan levercirros var budesonid i perorala dagsdoser om 9 mg säkert och tolererades väl. Ingen specifik justering av dosen Budenofalk 4 mg suppositorier är nödvändig för patienter med icke-cirrotiska leversjukdomar eller bara lätt nedsatt leverfunktion.

Patienter med njursjukdomar

Även om farmakokinetiken för budesonid inte förväntas vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion ska, i avsaknad av ytterligare data, försiktighet iaktas vid administrering av läkemedlet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Synrubbning

Synrubbning har rapporterats vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Påverkan på serologisk testning

Eftersom binjurens funktion kan hämmas vid behandling med budesonid kan ett ACTH-simulationstest för diagnostisering av hypofyssvikt ge falska svar (låga värden).

Äldre (>65 år)

Biverkningar kan vara vanligare hos äldre patienter, vilket ska beaktas. Äldre patienter ska därför övervakas noga med avseende på biverkningar.

Övriga

Glukokortikoider kan leda till hämning av HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln) och minska stressvaret. Hos patienter som ska genomgå en operation eller som är utsatta för annan stress och man misstänker binjurebarksuppression, rekommenderas kompletterande systemisk glukokortikoidbehandling.

Behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier leder till lägre systemiska steroidnivåer än konventionell peroral behandling med glukokortikoider med systemiskt verkande kortikosteroider. Övergång från annan glukokortikoidbehandling kan leda till återkomst av symtom till följd av förändringen i systemiska steroidnivåer.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hjärtglykosider

Effekten av glykosiden kan förstärkas av kaliumbrist, vilket är en potentiell och känd biverkning av glukokortikoider.

Saluretika

Samtidig användning av glukokortikoider kan leda till ökad kaliumutsöndring och förvärrad hypokalemi.

Farmakokinetiska interaktioner

Cytokrom P450

CYP3A4-hämmare

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Samtidig administrering av ketokonazol 200 mg per oralt en gång dagligen ledde till en cirka 6-faldig ökning av plasmakoncentrationen av budesonid (3 mg engångsdos). När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen ungefär 3-faldigt. Eftersom det inte finns tillräckligt med data för att ge dosrekommendationer bör kombinationen undvikas.

Andra potenta hämmare av CYP3A4, t.ex. ritonavir, itraconazol, klaritromycin och grapefruktjuice, kan sannolikt också leda till en betydande ökning av plasmakoncentrationerna av budesonid. Samtidigt intag av budesonid bör således undvikas.

CYP3A4-inducerare

Substanser eller läkemedel som karbamazepin och rifampicin, som inducerar CYP3A4, kan minska den systemiska men även den lokala exponeringen av budesonid i tarmslemhinnan. En justering av budesoniddosen kan bli nödvändig.

CYP3A4-substrat

Substanser eller läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 kan konkurrera med budesonid. Detta kan leda till ökad plasmakoncentration av budesonid om den konkurrerande substansen har en högre affinitet till CYP3A4, eller, om budesonid binder starkare till CYP3A4, till en ökning av den konkurrerande substansen i plasma vilket i sin tur kan göra att en anpassning/minskning av dosen av denna substans kan bli nödvändig.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av glukokortikosteroider har rapporterats hos kvinnor som också använder östrogen eller p-piller. Detta har dock inte observerats med lågdoserade kombinerade p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering under graviditet ska undvikas, om inte tvingande skäl för behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier föreligger. Det finns få data om graviditetsresultat efter peroral administrering av budesonid till människa. Även om data om användningen av inhalerat budesonid hos ett stort antal exponerade graviditeter inte indikerar några biverkningar, kan den maximala koncentrationen av budesonid i plasma förväntas vara högre vid behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier än vid behandling med inhalerat budesonid. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig leda till avvikande fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Relevansen av detta för människa är inte fastställt.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk (data om utsöndring efter inhalation är tillgängligt). Endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter administrering av Budenofalk 4 mg suppositorier inom det terapeutiska intervallet. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå

från behandling med budesonid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av budesonid på fertiliteten hos människa. Fertiliteten påverkades inte efter behandling med budesonid i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Budenofalk 4 mg suppositorier har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har observerats i kliniska studier med Budenofalk 4 mg suppositorier:

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Mindre vanliga
<i>Endokrina systemet</i>		Binjurebarksvikt
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk
<i>Vaskulära sjukdomar</i>		Värmevallning
<i>Magtarmkanalen</i>		Buksmärt, gasbildning, pankreatit
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		Hudutslag
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>		Menstruationsrubbningar, oregelbunden menstruation
<i>Utredningar</i>	Minskat kortisol	

Följande kända biverkningar av läkemedelsklassen (kortikosteroider, budesonid) kan också förekomma med Budenofalk 4 mg suppositorier (ingen känd frekvens):

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	Ökad infektionsrisk
<i>Endokrina systemet</i>	Cushings syndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypokalemi, hyperglykemi
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	Depression, irritabilitet, eufori, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, aggression
<i>Ögon</i>	Glaukom, katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<i>Vaskulära sjukdomar</i>	Ökad risk för trombos, vaskulit, hypertension
<i>Magtarmkanalen</i>	Dyspepsi, sår i magsäck och tolvfingertarm, förstoppning
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Allergiskt exantem, petekier, fördröjd sårhäkning, kontaktdermatit, ekkymos
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi, artralgi, muskelsvaghet, muskelryckningar, osteoporos, osteonekros
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	Allmän sjukdomskänsla, trötthet

Dessa biverkningar är typiska för systemiska glukokortikosteroider. Förekomsten beror på dosering, behandlingsperiod, samtidig eller tidigare behandling med andra glukokortikosteroider och individuell känslighet.

På grund av den lokala verkan är risken för biverkningar av Budenofalk 4 mg suppositorier i allmänhet lägre än vid intag av systemiskt verkande glukokortikosteroider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I händelse av kortvarig överdosering krävs ingen akut medicinsk behandling. Det finns ingen specifik antidot. Efterföljande behandling ska vara symtomatisk och understödande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, kortikosteroider för lokal behandling, ATC-kod A07EA06

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen hos budesonid vid behandling av ulcerös kolit/proktit är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar ger starka hållpunkter för att budesonids verkningsmekanism huvudsakligen är baserad på en lokal effekt i tarmen. Budesonid är en glukokortikosteroid med hög lokal antiinflammatorisk effekt.

Klinisk effekt

En klinisk randomiserad dubbelblind, dubbeldummy-studie i fas III (BUS-4/UCA) jämförde rektal behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier (BUS-grupp) med Budenofalk 2 mg rektalskum (BUF-grupp) i behandlingen av patienter med lindrigt till måttligt aktiv ulcerös proktit. 577 vuxna patienter randomiserades (1:1) och gavs antingen 4 mg budesonid en gång dagligen (OD) som ett suppositorium eller 2 mg budesonid OD som rektalskum i åtta veckor. De ko-primära effektmåten var klinisk remission (definierad som modifierad UC-DAI-delpoäng för avföringsfrekvens = 0 eller 1 och för rektal blödning = 0) och slemhinne-läkning (definierad som modifierad UC-DAI-delpoäng för slemhinnans utseende = 0 eller 1). I per protokollanalysen (PPS) uppnådde 197 av 250 patienter (78,8 %) som använde BUS och 194 av 261 patienter (74,3 %) som använde BUF klinisk remission (fullt analyserat (FAS): 211 av 281 patienter (75,1 %) i BUS-gruppen och 204 av 290 patienter (70,3 %) i BUF-gruppen). Andelen patienter med slemhinne-läkning i BUS-gruppen var 81,2 % (PPS; 203 av 250 patienter) jämfört med 81,2 % (PPS; 212 av 261 patienter) i BUF-gruppen (FAS: 214 av 281 patienter (76,2 %) i BUS-gruppen mot 220 av 290 patienter (75,9 %) i BUF-gruppen).

Jämfört med baslinjen var morgonnivåerna av kortisol i slutet av behandlingen statistiskt signifikant lägre i båda behandlingsgrupperna i studie BUS-4/UCA med en mer uttalad sänkning i 4 mg BUS-gruppen än i 2 mg BUF-gruppen. Den kliniska betydelsen av dessa fynd har inte fastställts.

Jämförelse mellan administrering av suppositoriet på morgon och kväll resulterade i en signifikant skillnad till fördel för administrering på kvällen ($p = 0,03$) med en skillnad i svarsfrekvens på 10,7 % för slemhinne-läkning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter rektal administrering av Budenofalk 4 mg suppositorier till friska försökspersoner absorberades budesonid med en fördröjning på i median 0 timmar och en tid till maximal plasmakoncentration på 3,5 timmar. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) var 2,39 ng/ml och arean under plasmakoncentration-tid-kurvan ($AUC_{0-\infty}$) var 17,0 timmar*ng/ml.

Upprepad administrering av Budenofalk 4 mg suppositorier en gång dagligen under 6 dagar till friska försökspersoner ledde inte till ackumulering; C_{max} var 2,65 ng/ml och AUC under dosintervallet 24 timmar ($AUC_{0-\tau}$) var 15,4 timmar*ng/ml.

Distribution

Budesonid har en hög distributionsvolym (cirka 3 l/kg). Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt 85-90 %.

Metabolism

Budesonid genomgår omfattande metabolism i tarmslemhinnan och levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten av huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfahydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

Eliminering

Medianhalveringstiden i elimineringsfasen efter rektal administrering av budesonid är 3,97 timmar hos friska försökspersoner. Budesonid har en hög clearancehastighet på cirka 80 l/timme. Mindre än 1 % av den administrerade dosen elimineras som oförändrat budesonid via njurarna.

En åldersrelaterad minskning av elimineringshastigheten observerades efter rektal administrering av budesonid.

Nedsatt leverfunktion

En relevant andel av budesonid metaboliseras i levern av CYP3A4. Den systemiska exponeringen av budesonid ökar avsevärt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Inga studier har utförts med Budenofalk 4 mg suppositorier hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta, subkroniska och kroniska toxikologiska studier med budesonid visade prekliniska data på atrofi av tymus och binjurebark och en reduktion av särskilt lymfocyter.

Budesonid visade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro*- och *in vivo*-försök.

Ett lindrigt ökat antal av basofila foci i levern sågs i långtidsstudier på råttor med budesonid. I karcinogenicitetsstudier sågs en ökad förekomst av primära levercellstumörer, astrocytom (hos hanrättor) och brösttumörer (hos honrättor). Dessa tumörer orsakas sannolikt av den specifika steroidreceptoreffekten, ökad metabolisk belastning på levern och anabola effekter, effekter som också ses med andra glukokortikosteroider i råttstudier och därför representerar en klasseffekt i dessa arter.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig orsaka fosterdöd och avvikande fosterutveckling (små kullar, intrauterin tillväxtretardation hos foster och skelettmissbildningar). Vissa glukokortikosteroider har rapporterats orsaka gomspalt hos djur. Den kliniska relevansen av dessa fynd hos människa har inte fastställts (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Askorbylpalmitat E 304(i)
Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita, avdragbara strips av PVC/LDPE eller PVC/PVdC/LDPE.
Förpackningsstorlekar med 12, 30, 55 eller 60 suppositorier.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Tel: +46 (0) 761 1514-0

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62311

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-26