

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budenofalk 2 mg/dos rektalskum

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dos av 1,2 g skum innehåller 2 mg budesonid.

Hjälpämnen med känd effekt

En puff av Budenofalk 2 mg/dos rektalskum innehåller 600,3 mg propylenglykol, 8,4 mg cetylalkohol och 15,1 mg cetostearylalkohol (komponent i vaxemulgator).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Rektalskum, trycksatt behållare

Vitt till blekt vitt, krämigt fast skum

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av aktiv ulcerös kolit som är begränsad till rectum och colon sigmoideum.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna över 18 år

En puff med 2 mg budesonid dagligen

Pediatrisk population

Budenofalk 2 mg rektalskum bör inte användas hos barn då erfarenhet av behandling i denna åldersgrupp är otillräcklig.

Administreringsätt

Budenofalk 2 mg rektalskum kan appliceras antingen på morgonen eller på kvällen.

Applikatorn monteras på behållaren och behållaren omskakas sedan i cirka 15 sekunder innan applikatorn förs in i ändtarmen så långt det är bekvämt. Observera att dosen blir som mest exakt när den kupolformade kåpan är vänd nedåt så vertikalt som möjligt. För att administrera en dos Budenofalk 2 mg rektalskum trycks den kupolformade kåpan ner helt och släpps mycket långsamt. Efter aktiveringen av applikatorn ska behållaren hållas i position i 10-15 sekunder innan den dras ut ur ändtarmen.

Bäst resultat erhålls när tarmen är tömd innan administrering av Budenofalk 2 mg rektalskum.

Behandlingens längd

Behandlande läkare bestämmer behandlingstidens längd. I allmänhet avtar en akut episod efter 6-8 veckor. Budenofalk 2 mg rektalskum ska inte användas längre tid än så.

4.3 Kontraindikationer

Budenofalk 2 mg rektalskum får inte ges till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- levercirros.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Budenofalk 2 mg rektalskum leder till lägre systemiska steroidnivåer än sedvanlig peroral glukokortikoidterapi med systemiskt verkande kortikoider. Vid övergång från annan glukokortikoidbehandling kan symtom som har samband med förändringen av systemiska steroidnivåer uppkomma.

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, särskilt vid förskrivning i höga doser och under långa perioder. Dessa effekter kan inkludera Cushings syndrom, adrenal suppression, tillväxthämning, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och 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 nogt 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 skall särskilt beaktas eftersom den här vanligen lindriga sjukdomen kan vara livshotande hos immunsupprimerade patienter. Patienter utan säkerställd anamnes på vattkoppor skall avrådas från nära kontakt med personer med vattkoppor eller herpes zoster och skall 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 av vattkoppor. Om diagnosen vattkoppor bekräftats, krävs specialistvård och omedelbar behandling. Glukokortikoidbehandlingen skall 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. Det finns inget stöd om att en specifik dosrekommendation för patienter med icke-cirrotiska leversjukdomar eller bara lätt nedsatt leverfunktion är nödvändig.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras 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.

Övriga

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

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

Detta läkemedel innehåller 600,3 mg propylenglykol per puff av Budenofalk rektalskum. Propylenglykol kan ge hudirritation.

Cetylalkohol och cetostearylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hjärtglykosider

Effekten av glykosiden kan förstärkas av kaliumbrist.

Saluretika

Kaliumutsöndringen kan öka.

Farmakokinetiska interaktioner

Cytokrom P450

- CYP3A4-hämmare

Samtidig behandling med CYP3A-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, kan den konkurrerande substansen öka i plasma och 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 perorala lågdos kombinerade p-piller.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering under graviditet skall undvikas, om det inte finns tvingande skäl för behandling med Budenofalk 2 mg rektalskum 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 2 mg rektalskum än vid behandling med inhalerat budesonid. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig leda till missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3). Relevansen av detta för människa är inte fastställd.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk (data om utsöndring efter inhalation är tillgängligt). Endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter intag av Budenofalk 2 mg rektalskum inom det terapeutiska intervallet. Ett beslut måste fattas om amningen skall avbrytas eller om behandlingen med budesonid skall avbrytas, genom att beakta nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen 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

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Möjliga biverkningar anges nedan ordnade efter organsystem och frekvens. 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)

Organsystem	Frekvens enligt MedDRA	Biverkning
<u>Metabolism och nutrition</u>	Vanliga	Cushings syndrom: t.ex. med månansikte, bålfetma, nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, hypertoni, natriumretention med ödembildning, ökad kaliumutsöndring, inaktivitet eller atrofi av binjurebarken, röda stria och steroidakne, rubbad utsöndring av könshormon (t.ex. amenorré, hirsutism, impotens).
	Mycket sällsynta	Tillväxthämning hos barn
<u>Ögon</u>	Sällsynta	Glaukom, katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<u>Magtarmkanalen</u>	Vanliga	Dyspepsi
	Mindre vanliga	Gastroduodenalsår
	Sällsynta	Pankreatit
	Mycket sällsynta	Förstoppning
<u>Immunsystemet</u>	Vanliga	Ökad infektionsrisk
<u>Muskuloskeletal systemet och bindväv</u>	Vanliga	Muskel- och ledvärk, muskelsvaghet, muskelryckningar, osteoporos
	Sällsynta	Osteonekros
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Vanliga	Huvudvärk
	Mycket sällsynta	Pseudotumor cerebri (inklusive papillödem) hos ungdomar
<u>Psykiska störningar</u>	Vanliga	Depression, irritation, eufori
	Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet, ångest
	Sällsynta	Aggression
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Vanliga	Allergiskt exantem, petekier, fördröjd sårhäkning, kontaktdermatit.
	Sällsynta	Ekkymos

Organsystem	Frekvens enligt MedDRA	Biverkning
<i>Blodkärl</i>	Mycket sällsynta	Ökad trombosrisk, vaskulit (utsättningssyndrom efter långvarig behandling)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Sveda i rectum och smärta
	Mycket sällsynta	Trötthet, olustkänsla

Dessutom rapporterades följande biverkningar i kliniska studier med Budenofalk 2 mg rektalskum (frekvens: mindre vanliga): ökad aptit, ökad sedimentationshastighet för erythrocyter, leukocytos, illamående, buksmärta, flatulens, parestesier i bukregionen, analfissur, aftös stomatit, frekvent akut behov av att tömma tarmen, rektal blödning, transaminasstegring (GOT, SGOT), ökning av kolestasvärden (GGT, AP), förhöjt amylas, förändring av kortisol, urinvägsinfektion, yrsel, störningar av luktsinnet, insomni, ökad svettning, asteni, viktuppgång.

Majoriteten av de biverkningar som nämns i denna produktresumé kan även förväntas vid behandling med andra glukokortikoider.

Biverkningar som är typiska för systemiska glukokortikosteroider kan uppkomma ibland. Dessa biverkningar beror på dosering, behandlingsperiod, samtidig eller tidigare behandling med andra glukokortikosteroider och individuell känslighet.

Vissa av biverkningarna rapporterades efter långvarig användning av peroralt administrerat budesonid. På grund av dess lokala verkan är risken för biverkningar av Budenofalk 2 mg rektalskum i allmänhet lägre än med systemiskt verkande glukokortikosteroider.

En försämring eller återkomst av extraintestinala manifestationer (framför allt i hud och leder) kan förekomma vid byte från systemiska glukokortikosteroider till lokalt verkande budesonid.

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 nuläget finns inga kända fall av överdosering med budesonid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Intestinala antiinflammatoriska medel. Glukokortikoider för lokal behandling, ATC-kod A07EA06

Den exakta mekanismen av budesonid vid behandling av ulcerös kolit/proktosigmoidit är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar ger starka hållpunkter för att verkningsmekanismen av budesonid huvudsakligen baseras på en lokal effekt i tarmen.

Budesonid är en glukokortikosteroid med hög lokal antiinflammatorisk effekt. Vid en rektalt administrerad dos på 2 mg budesonid hämmas hypothalamus-hypofys-adrenala-axeln praktiskt taget inte alls.

En daglig dos av Budenofalk 2 mg rektalskum på upp till 4 mg budesonid gav i stort sett ingen påverkan på plasmakortisolnivåerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Systemisk biotillgänglighet vid oral administrering av budesonid är omkring 10 %. Vid rektal administrering är AUC omkring 1,5 gånger större än tidigare undersökningar med samma dos av oralt administrerad budesonid. Maximala nivåer uppnås efter i genomsnitt 2-3 timmar efter administrering av Budenofalk 2 mg rektalskum.

Distribution

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

Metabolism

Budesonid genomgår omfattande metabolism i levern (cirka 90%) till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten av huvudmetaboliterna, 6-betahydroxibudesonid och 16-alfahydroxiprednisolon, är mindre än 1% av den för budesonid.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 3-4 timmar. Clearance är cirka 10-15 l/min för budesonid, mätt med HPLC-baserade metoder.

Spridning

Skintigrafisk undersökning med teknetium-märkt Budenofalk 2 mg rektalskum hos patienter med ulcerös kolit visade att skummet sprider sig över hela sigmoideum.

Specifika patientgrupper (leversjukdomar)

Beroende på typ och svårighetsgrad av leversjukdomen kan metabolismen av budesonid minska.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska undersökningar i hund har visat att Budenofalk 2 mg rektalskum tolereras väl lokalt.

I akuta, subkroniska och kroniska toxikologiska studier med budesonid visade prekliniska data på atrofi av tymus och binjurebark och en reduktion av lymfocyter. Dessa effekter var mindre uttalade eller av samma omfattning som de som ses med andra glukokortikosteroider. Dessa steroideffekter kan vara relevanta för människa.

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 levercell tumörer, astrocytom (hos hanråttor) och brösttumörer (hos honråttor). 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. Liknande effekter har aldrig setts hos människa för budesonid, varken i kliniska prövningar eller i spontanrapporter.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, gentoicitet och karcinogenicitet visade i allmänhet inte några särskilda risker för människa.

Liksom andra glukokortikosteroider har budesonid i djurförsök visat sig orsaka missbildningar, men den kliniska relevansen hos människa har inte fastställts (se även avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cetylalkohol, citronsyra monohydrat, dinatriumedetat, vaxemulgator, makrogolstearyleter, propylenglykol, renat vatten.

Drivgaser: n-butan, isobutan, propan.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

Användes inom 4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Behållaren står under tryck och innehåller lättantändliga drivmedel. Skydda mot direkt solljus och temperaturer över 50 °C. Punktera eller bränn inte behållaren, även tom behållare.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trycksatt aluminiumbehållare med doseringsventil, 14 PVC applikatorer belagda med vitt mjukt paraffin och flytande paraffin för administrering av skummet och 14 plastpåsar för hygienisk avfallhantering av applikatorerna.

Förpackningsstorlekar:

Vanlig förpackning med 1 trycksatt behållare, innehåller minst 14 doser på vardera 1,2 g rektalskum.

Vanlig förpackning med 2 trycksatta behållare, innehåller minst 2x14 doser på vardera 1,2 g rektalskum.

Sjukhusförpackningar med 1 trycksatt behållare, innehåller minst 14 doser på vardera 1,2 g rektalskum.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda 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

27882

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-06-12 / 2011-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-02-15