

6. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Budenofalk, suppositorier**

**0. D.SP.NR.**

20719

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Budenofalk

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert suppositorie indeholder 4 mg budesonid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Suppositorier

Hvide, torpedoformede suppositorier (ca. 2 cm lange) med en glat overflade.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarig behandling af let til moderat aktiv ulcerativ colitis begrænset til rektum (ulcerøs proktitis) hos voksne patienter*.*

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 4 mg budesonid svarende til et 4 mg suppositorie daglig.

Administration

Kun til rektal administration.

Budenofalk 4 mg suppositorier skal indgives ved sengetid. Hvis det er muligt, skal tarmen tømmes inden administration af Budenofalk 4 mg suppositorier for at opnå de bedste resultater.

Behandlingens varighed

Behandlingens varighed fastsættes af lægen. En akut episode fortager sig generelt efter 6‑8 uger. Budenofalk 4 mg suppositorier bør ikke anvendes længere end denne periode.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger aktuelt ingen data for patienter med nedsat nyrefunktion. Da budesonid kun udskilles gennem nyrerne i mindre grad, kan patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion behandles med de samme doser som til patienter uden nedsat nyrefunktion.

Selvom budesonids farmakokinetik ikke forventes at være anderledes hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal der i mangel på yderligere data udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Budenofalk 4 mg suppositorier er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af præparatet til disse patienter (se også pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Ældre (> 65 år)*

Der er ingen særlige anbefalinger vedrørende dosisjustering. Der er dog begrænset erfaring med anvendelse af Budenofalk 4 mg suppositorier hos ældre.

*Pædiatrisk population*

Budenofalk 4 mg suppositoriers sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Levercirrose

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med tuberkulose, hypertension, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaukom, katarakt, familiær optræden af diabetes eller glaukom eller andre sygdomstilstande, hvor glukokortikosteroider kan have uønskede virkninger.

Systemiske virkninger af glukokortikosteroider kan forekomme. Disse virkninger kan inkludere Cushings syndrom, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt, glaukom og forskellige psykiatriske/adfærdsmæssige virkninger (se pkt. 4.8).

Infektion

Undertrykkelse af inflammationsrespons og immunforsvar øger modtageligheden for infektioner og sværhedsgraden af disse. Risikoen for forværring af infektioner fremkaldt af bakterier, svampe, amøber eller virus ved glukokortikosteroidbehandling bør nøje overvejes. Den kliniske præsentation er ofte atypisk, og alvorlige infektioner såsom sepsis og tuberkulose kan være maskerede og kan derfor nå et fremskredent stadium, før de erkendes.

Skoldkopper

Skoldkopper er et særligt problem, da denne normalt ufarlige sygdom kan blive livstruende hos immunsupprimerede patienter. Patienter, der ikke tidligere med sikkerhed har haft skoldkopper, bør rådes til at undgå tæt kontakt med personer med skoldkopper eller *herpes zoster* (helvedesild), og hvis de udsættes for smitte, bør de omgående søge lægehjælp. Forældrene til behandlede børn skal informeres om dette. Passiv immunisering med *varicella zoster* immunoglobulin (VZIG) er nødvendig til smitteeksponerede ikke-immune patienter, der får behandling med systemiske glukokortikosteroider, eller som har anvendt sådanne inden for de seneste 3 måneder; dette skal gives inden for 10 dage efter det tidspunkt, hvor de blev udsat for smitte med skoldkopper. Hvis diagnosen skoldkopper bekræftes, er omgående specialistbehandling påkrævet. Behandlingen med glukokortikosteroider bør ikke stoppes, og det kan være nødvendigt at øge dosis.

Mæslinger

Patienter med nedsat immunforsvar, som har været udsat for smitte med mæslinger, bør, så vidt muligt, modtage normal immunoglobulin, så hurtigt som muligt efter eksponeringen.

Vacciner

Levende vacciner bør ikke gives til personer med kronisk brug af glukokortikosteroider. Antistofresponset over for andre vacciner kan være reduceret.

Patienter med leverfunktionsforstyrrelser

Baseret på erfaring hos patienter, der lider af et sent stadie af primær biliær kolangitis (PBC) med levercirrose, er en øget systemisk tilgængelighed af budesonid forventet hos alle patienter med svært nedsat leverfunktion. Budesonid er dog i en daglig oral dosis på 9 mg sikker og veltolereret hos patienter med leversygdom uden levercirrose. Det er ikke nødvendigt med en særlig dosisjustering til patienter med ikke-cirrotiske leversygdomme eller kun let nedsat leverfunktion ved administration af Budenofalk 4 mg suppositorier.

Patienter med nyrelidelser

Selvom budesonids farmakokinetik ikke forventes at være anderledes hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal der i mangel på yderligere data udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid er der indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Interferens med serologiske undersøgelser

Da den adrenale funktion kan være supprimeret ved behandling med budesonid, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnosticering af hypofyseinsufficiens give falske resultater (lave værdier).

*Ældre (> 65 år)*

Det skal tages i betragtning, at bivirkninger kan forekomme hyppigere hos ældre patienter. Ældre patienter skal derfor nøje overvåges for bivirkninger.

Andre

Glukokortikosteroider kan forårsage undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA) og reducere stressresponset. I de tilfælde, hvor patienter skal opereres eller udsættes for andre stress-situationer og binyrebarksuppression mistænkes, anbefales supplerende systemisk glukokortikosteroidbehandling.

Behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier resulterer i lavere systemiske steroidniveauer end ved konventionel oral glukokortikosteroidbehandling med systemisk virkende kortikoider. Skift fra anden glukokortikosteroidbehandling kan resultere i recidiv af symptomer i forbindelse med ændringen i systemiske steroidniveauer.

Samtidig behandling med ketoconazol eller andre CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Hjerteglykosider*

Virkningen af glykosider kan forstærkes ved kaliummangel. Dette er en potentiel og kendt bivirkning ved glukokortikoider.

*Saluretika*

Samtidig anvendelse af glukokortikoider kan resultere i øget udskillelse af kalium og forværret hypokaliæmi.

Farmakokinetiske interaktioner

*Cytochrom P450*

*CYP3A4-hæmmere*

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Ketoconazol 200 mg 1 gang daglig p.o. øgede plasmakoncentrationen af budesonid (3 mg enkeltdosis) ca. 6 gange ved samtidig administration. Når ketoconazol blev givet 12 timer efter budesonid, steg koncentrationerne ca. 3 gange. Da der ikke foreligger tilstrækkelige data til at give dosisanbefalinger, bør kombinationen undgås.

Det er også sandsynligt, at andre potente hæmmere af CYP3A4 som f.eks. ritonavir, itraconazol, clarithromycin samt grapefrugtjuice vil forårsage en markant stigning i plasmakoncentrationerne af budesonid. Samtidig administration af budesonid bør derfor undgås.

*CYP3A4-induktorer*

Stoffer eller lægemidler såsom carbamazepin og rifampicin, som inducerer CYP3A4, kan reducere den systemiske, men også den lokale eksponering for budesonid i tarmslimhinden. En justering af budesonid-dosis kan være nødvendig.

*CYP3A4-substrater*

Stoffer eller lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, kan konkurrere med budesonid. Dette kan føre til en øget budesonid-plasmakoncentration, hvis det konkurrerende stof har en stærkere affinitet til CYP3A4, eller – hvis budesonid bindes stærkere til CYP3A4 – kan det konkurrerende stof øges i plasma og en dosistilpasning/reduktion af dette lægemiddel kan være påkrævet.

Forhøjede plasmakoncentrationer og øget virkning af glukokortikosteroider er rapporteret hos kvinder, som tager østrogener eller orale kontraceptiva, men dette er ikke set med orale lavdosis-kombinationskontraceptiva.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Administration under graviditeten skal undgås, medmindre der foreligger en tvingende grund til behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier. Der foreligger begrænsede data om graviditeters udfald efter oral administration af budesonid til mennesker. Selvom data efter brug af inhaleret budesonid til et stort antal af gravide ikke indikerer nogen bivirkninger, bør den maksimale plasmakoncentration forventes at blive højere med Budenofalk 4 mg suppositorier i forhold til inhaleret budesonid. Hos drægtige dyr er det påvist, at budesonid, ligesom andre glukokortikosteroider, forårsager abnormiteter i den føtale udvikling (se pkt. 5.3). Relevansen af dette for mennesker er ikke klarlagt.

Amning

Budesonid udskilles i human mælk (data for udskillelse efter inhalation er tilgængelig). Dog forventes kun mindre virkninger på det ammede barn efter brug af Budenofalk 4 mg suppositorier indenfor det terapeutiske område. Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med budesonid seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om budesonids påvirkning af menneskets fertilitet. I dyrestudier var fertiliteten ikke påvirket under budesonid-behandling (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Budenofalk 4 mg suppositorier påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende hyppigheder er anvendt for bivirkninger:

Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), Meget sjælden (<1/10 000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger er blevet observeret i kliniske studier med Budenofalk 4 mg suppositorier:

| **MedDRA systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Ikke almindelig** |
| --- | --- | --- |
| *Det endokrine system* |  | Adrenal insufficiens |
| *Nervesystemet* |  | Hovedpine |
| *Vaskulære sygdomme* |  | Rødme |
| *Mave-tarm-kanalen* |  | Mavesmerter, flatulens, pancreatitis |
| *Hud og subkutane væv* |  | Udslæt |
| *Det reproduktive system og mammae* |  | Menstruationsforstyrrelser, uregelmæssig menstruation |
| *Undersøgelser* | Nedsat kortisol |  |

Følgende kendte bivirkninger i den terapeutiske klasse (kortikosteroider, budesonid) kan også forekomme med Budenofalk 4 mg suppositorier (hyppighed ikke kendt):

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Øget risiko for infektion |
| *Det endokrine system* | Cushings syndrom |
| *Metabolisme og ernæring* | Hypokaliæmi, hyperglykæmi |
| *Psykiske forstyrrelser* | Depression, irritabilitet, eufori, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, aggression |
| *Øjne* | Glaukom, katarakt, sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| *Vaskulære sygdomme* | Øget risiko for trombose, vaskulitis, hypertension |
| *Mave-tarm-kanalen* | Dyspepsi, sår i mavesækken eller tolvfingertarmen, konstipation |
| *Hud og subkutane væv* | Allergisk exanthema, petekkier, langsom sårheling, kontaktdermatitis, ekkymose |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Myalgi, artralgi, muskelsvaghed, muskeltrækninger, osteoporose, osteonekrose |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Utilpashed, træthed |

Disse bivirkninger er typiske for systemiske glukokortikosteroider. Deres forekomst afhænger af doseringen, behandlingsvarigheden, samtidig eller tidligere behandling med andre glukokortikosteroider og den individuelle følsomhed.

På grund af lægemidlets lokale virkning er risikoen for systemiske bivirkninger med Budenofalk 4 mg suppositorier generelt mindre end ved indtagelse af systemisk virkende glukokortikosteroider.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Det er ikke nødvendigt med akuthjælp ved kortvarig overdosering. Der er ingen specifik antidot. Efterfølgende behandling skal være symptomatisk og understøttende.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diarre og tarminflammation-/infektion, corticosteroider med lokal virkning, ATC‑kode: A07EA06.

Virkningsmekanisme

Den nøjagtige virkningsmekanisme af budesonid i behandlingen af ulcerativ colitis/proctitis er ikke helt klarlagt. Data fra kliniske, farmakologiske studier og kontrollerede kliniske studier indikerer stærkt, at virkningsmåden af Budenofalkhovedsagelig er baseret på en lokal virkning i tarmen. Budesonid er et glukokortikosteroid med en kraftig lokal antiinflammatorisk virkning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy fase III klinisk studie (BUS‑4/UCA) sammenlignede rektal behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier (BUS‑gruppe) *vs.* Budenofalk 2 mg rektalskum (BUF‑gruppe) i behandlingen af patienter med let til moderat aktiv ulcerativ proctitis. 577 voksne patienter blev randomiseret (1:1) og fik enten 4 mg budesonid en gang dagligt (OD) som et suppositorie eller 2 mg budesonid OD som rektalskum i otte uger. De co-primære endepunkter for virkning var klinisk remission (defineret som modificerede UC-DAI-delscorer for afføringsfrekvens = 0 eller 1 og for rektal blødning = 0) og slimhindeheling (defineret som modificeret UC-DAI-delscore for slimhindefremtoning = 0 eller 1). I analysen pr. protokol (PPS) opnåede 197 ud af 250 patienter (78,8 %), der brugte BUS og 194 ud af 261 patienter (74,3 %), der brugte BUF, klinisk remission (fuldstændigt analysesæt (FAS): 211 ud af 281 patienter (75,1 %) i BUS‑gruppen og 204 ud af 290 patienter (70,3 %) i BUF‑gruppen). Patientraten med slimhindeheling i BUS‑gruppen var 81,2 % (PPS; 203 ud af 250 patienter) sammenlignet med 81,2 % (PPS; 212 ud af 261 patienter) i BUF-gruppen (FAS: 214 ud af 281 patienter (76,2 %) i BUS‑gruppen *vs.* 220 ud af 290 patienter (75,9 %) i BUF-gruppen).

Sammenlignet med baseline var morgen-kortisolniveauer ved afslutningen af behandlingen reduceret i statistisk signifikant grad i begge behandlingsgrupper i BUS-4/UCA‑studiet med et mere udtalt fald i 4 mg BUS‑gruppen end i 2 mg BUF‑gruppen. Den kliniske relevans af disse fund er ikke klarlagt.

En sammenligning mellem anvendelse af suppositoriet om morgenen og om aftenen viste en signifikant forskel til fordel for anvendelse om aftenen (p = 0,03) med en forskel i responderrate på 10,7 % med hensyn til slimhindeheling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter rektal administration af Budenofalk 4 mg suppositorier til raske forsøgspersoner viste budesonid en median forsinkelse på 0 t og en tid til peak plasmakoncentration på 3,50 t. Den gennemsnitlige peak plasmakoncentration (Cmax) var 2,39 ng/ml, og arealet under kurven for plasmakoncentration over tid (AUC0-∞) var 17,0 t\*ng/ml.

Gentagen administration af Budenofalk 4 mg suppositorier en gang dagligt over 6 dage hos raske forsøgspersoner førte ikke til akkumulering; Cmax var 2,65 ng/ml og AUC i doseringsintervallet på 24 t (AUC0-τ) var 15,4 t\*ng/ml.

Fordeling

Budesonid har et højt fordelingsvolumen (ca. 3 l/kg). Den gennemsnitlige plasmaprotein-binding er mellem 85‑90 %.

Biotransformation

Budesonid gennemgår omfattende biotransformation i tarmslimhinden og leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten af hoved-metabolitterne, 6β-hydroxybudesonid og 16α-hydroxyprednisolon, er mindre end 1 % af budesonids.

Elimination

Den mediane eliminationshalveringstid efter rektal administration af budesonid er 3,97 timer hos raske forsøgspersoner. Budesonid har en høj clearance-rate på ca. 80 l/time.

Mindre end 1 % af den administrerede dosis udskilles som intakt budesonid gennem nyreelimination.

Der blev observeret et aldersrelateret fald i eliminationsraten efter rektal administration af budesonid.

Nedsat leverfunktion

En relevant del af budesonid metaboliseres i leveren af CYP3A4. Den systemiske eksponering for budesonid øges betydeligt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Der er ikke udført studier med Budenofalk 4 mg suppositorier hos patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data i akutte, subkroniske og kroniske toksikologiske undersøgelser med budesonid har vist atrofi af thymus og binyrebarken og en reduktion især af lymfocytter.

Budesonid havde ingen mutagene virkninger i en række *in vitro* og *in v*ivo tests.

Et lidt øget antal af basofile hepatiske foci blev observeret i kroniske rotteundersøgelser med budesonid, og i carcinogenicitetsundersøgelser blev en øget forekomst af primære hepatocellulære neoplasmer, astrocytomer (hos hanrotter) og mammatumorer (hunrotter) iagttaget. Disse tumorer skyldes sandsynligvis den specifikke steroidreceptorvirkning, den øgede metaboliske byrde og anabolske virkninger på leveren, dvs. virkninger, som også er kendt fra andre glukokortikosteroider i rotteundersøgelser, og derfor repræsenterer en klassevirkning i denne dyreart.

Budesonid havde ingen virkning på fertiliteten hos rotter. Hos drægtige dyr har budesonid, ligesom andre glukokortikosteroider, vist sig at forårsage fosterdød og abnormiteter ved udvikling af fostre (mindre kuldstørrelse, intrauterin vækstretardering hos fostre og skeletabnormiteter). Det er rapporteret for nogle glukokortikoider, at de fremkalder ganespalte hos dyr. Den kliniske relevans af disse fund for mennesker er ikke klarlagt (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ascorbylpalmitat E 304(i)

Hårdfedt

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide, peel-off PVC/LDPE eller PVC/PVdC/LDPE-strips.

Pakningsstørrelser på 12, 30, 55 eller 60 suppositorier.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Tyskland

**Repræsentant**

Vifor Pharma Nordiska AB

Gustav III:s Boulevard 46

169 73 Solna

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66421

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. april 2001

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. august 2024