

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budenofalk 2 mg/annos rektaalivaaho

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1,2 g annos vaahtoa sisältää 2 mg budesonidia

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi suihkaus Budenofalk 2 mg/annos rektaalivaahtoa sisältää 600,3 mg propyleeniglykolia, 8,4 mg setyylialkoholia ja 15,1 mg setostearyylialkoholia (emulgoivan vahan ainesosa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Rektaalivaaho, painepakkaus

Valkoinen tai harmaanvalkoinen, pehmeä, kiinteä vaahto

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Peräsuoleen ja sigmasuoleen rajoittuvan aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Yli 18-vuotiaat aikuiset*

Yksi 2 mg budesonidia sisältävä suihkaus vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Budenofalk 2 mg rektaalivaahtoa ei pidä käyttää lasten hoitoon, sillä sen käytöstä ei ole riittävästi kokemusta tässä ikäryhmässä.

##### Antotapa

Budenofalk 2 mg rektaalivaaho voidaan annostella joko aamuin tai illoin.

Pakkaukseen kiinnitetään asetin, ja sitä ravistellaan noin 15 sekunnin ajan. Tämän jälkeen asetin työnnetään niin pitkälle peräsuoleen kuin se mukavasti menee. Huomaa, että annoksen antaminen riittävän tarkasti onnistuu vain, kun pakkaus on mahdollisimman pystysuorassa asennossa pumpun kupoliosa alaspäin. Budenofalk 2 mg rektaalivaaho annostellaan painamalla pumpun kupoliosa kokonaan pohjaan ja päästämällä se hyvin hitaasti vapaaksi. Annostelun jälkeen asetin jätetään paikoilleen 10–15 sekunnin ajaksi ja poistetaan sitten peräsuolesta.

Parhaat tulokset saavutetaan, kun suoli tyhjenetään ennen Budenofalk 2 mg rektaalivaahdon ottamista.

## Hoidon kesto

Hoitava lääkäri päättää hoidon keston. Akuutti pahenemisvaihe lievittyy yleensä 6–8 viikossa. Tämän ajanjakson jälkeen Budenofalk 2 mg rektaalivaahtoa ei pidä käyttää.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Budenofalk 2 mg rektaalivaahtoa ei saa käyttää potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- maksakirroosi.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Budenofalk 2 mg rektaalivaahtoa käytettäessä systeemiset steroidipitoisuudet ovat pienemmät kuin tavanomaisessa suun kautta otettavassa systeemisessä glukokortikoidihoidossa. Siirtyminen toisesta glukokortikoidihoidosta saattaa johtaa oireiden uusiutumiseen johtuen systeemisen steroidipitoisuuden muutoksesta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on tuberkuloosi, hypertensio, diabetes, osteoporoosi, peptinen haavauma, glaukooma tai kaihi tai hänen suvussaan esiintyy diabetesta tai glaukoomaa tai jos hänellä on jokin muu sairaus, johon glukokortikoidit voivat vaikuttaa haitallisesti.

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään pitkäaikaisesti suurina annoksina. Näitä vaikutuksia voivat olla esim. Cushingin oireyhtymä, lisämunaistoiminnan lamaantuminen, kasvun hidastuminen, luuntiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma ja monenlaiset psyykeen/käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).

#### Infektiot

Tulehdusvasteen ja immuunitoiminnan heikentyminen altistaa henkilön infektioille ja pahentaa niiden vaikeusastetta. Bakteeri-, sieni-, ameeba- ja virusinfektioiden mahdollisen pahenemisen riskiä glukokortikoidihoidon aikana on punnittava tarkoin. Kliininen kuva voi usein olla epätyypillinen, ja vakavien infektioiden kuten septikemian ja tuberkuloosin oireet saattavat peittyä, jolloin sairaus saatetaan todeta vasta pitkälle edenneessä vaiheessa.

#### Vesirokko

Vesirokko antaa aiheutta erityiseen huoleen, sillä tämä normaalisti lievä sairaus voi immuunipuutteisilla potilailla johtaa kuolemaan. Jos on epävarmaa, onko potilas sairastanut aiemmin vesirokon, häntä on neuvottava välttämään lähikontaktia vesirokko- ja vyöruusu-potilaiden kanssa. Potilasta on myös kehoitettava ottamaan pian yhteys lääkäriin, jos altistus kuitenkin tapahtuu. Jos kyseessä on lapsi, edellä mainitut tiedot annetaan vanhemmille. Passiivinen immunisaatio varicella zoster -immunoglobuliinilla on tarpeen, jos potilas, joka ei ole immuuni kyseiselle virukselle, altistuu sille systeemisen glukokortikoidihoidon aikana tai 3 kk kuluessa hoidon päättymisestä. Immunoglobuliini annetaan 10 päivän kuluessa vesirokkoaltistuksesta. Jos vesirokkodiagnoosi vahvistuu, sairaus vaatii ripeästi erikoistason hoitoa. Glukokortikoidien käyttöä ei pidä lopettaa, ja annosta on ehkä suurennettava.

#### Tuhkarokko

Jos immuunipuutteinen potilas altistuu tuhkarokolle, hänelle tulee antaa mahdollisimman pian altistuksen jälkeen normaalia immunoglobuliinia, jos suinkin mahdollista.

#### Rokotteet

Eläviä rokotteita ei saa antaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aikana. Muilla rokotteilla saavutettava vasta-ainevaste voi olla tavallista heikompi.

#### Maksan vajaatoimintapotilaat

Pitkälle edenneestä primaarisesta biliaarisesta sappitietulehduksesta ja maksakirroosista saatujen kokemusten perusteella voidaan olettaa, että budesonidin systeeminen hyötyosuus suurenee kaikilla

potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli maksasairaus mutta ei maksakirroosia, 9 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos budesonidia oli kuitenkin turvallinen ja hyvin siedetty. Mikään ei viittaa erillisten annossuositusten tarpeeseen potilailla, joiden maksasairauteen ei liity kirroosia tai joiden maksan toiminta on vain lievästi heikentynyt.

#### Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### Muut

Glukokortikoidit voivat lamata hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) toimintaa ja heikentää vastetta stressiin. Systeemisen glukokortikoidiläisän käyttö on suositeltavaa, jos potilas leikataan tai joutuu muuhun stressitilanteeseen.

Ketokonatsolin ja muiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää 600,3 mg propyleeniglykolia per suihkaus Budenofalk-rektaalivaahtoa. Propyleeniglykoli saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

Setyylialkoholi ja setostearyylialkoholi saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Sydänglykosidit*

Kaliumvaje saattaa voimistaa glykosidin vaikutusta.

##### *Salureettiset aineet*

Kaliumin erittyminen virtsaan saattaa voimistua.

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

##### Sytokromi P450

###### *- CYP3A4:n estäjät*

Yhteiskäytön CYP3A4:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Ketokonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö yhdessä budesonidin (3 mg kerta-annos) kanssa suurensi plasman budesonidipitoisuuksia noin 6-kertaisiksi. Kun ketokonatsoli annettiin 12 tuntia budesonidin jälkeen, budesonidipitoisuus suureni noin kolminkertaiseksi. Saatavilla olevat tiedot eivät riitä annossuositusten antamiseen, joten yhdistelmän käyttöä on vältettävä.

Myös muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini ja greippimehu suurentavat todennäköisesti plasman budesonidipitoisuutta huomattavasti. Siksi samanaikaista budesonidin käyttöä on vältettävä.

###### *- CYP3A4:n induktorit*

CYP3A4:n induktorit kuten karbamatsipiini ja rifampisiini, saattavat pienentää sekä systeemistä budesonidialtistusta että suolen limakalvon paikallista budesonidialtistusta. Budesonidiannosta tulee ehkä muuttaa.

- *CYP3A4:n substraatit*

CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat aineet saattavat kilpailla budesonidin kanssa metaboliasta. Tämä voi johtaa plasman budesonidipitoisuuksien suurenemiseen, jos kilpailevan aineen affiniteetti CYP3A4-entsyymiin on budesonidin affiniteettiä suurempi. Jos taas budesonidi sitoutuu kilpailevaa ainetta voimakkaammin CYP3A4-entsyymiin, kilpailevan aineen pitoisuus plasmassa voi suurentua ja sen annosta on ehkä muutettava tai pienennettävä.

Plasman glukokortikoidipitoisuuksien suurenemista ja glukokortikoidien vaikutusten tehostumista on ilmoitettu naisilla, jotka käyttivät myös estrogeenia tai ehkäisytabletteja. Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä kyseistä ilmiötä ei kuitenkaan ole havaittu.

Koska budesonidihoito voi johtaa lisämunuaistoiminnan suppressioon, aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoimisessa tehtävän ACTH-rasituskokeen tulokset saattavat vääristyä (alhaiset arvot).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Raskaudenaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hoitoon Budenofalk 2 mg rektaalivaahdolla ole painavia syitä. Suun kautta otetun budesonidin vaikutuksesta raskauden lopputulokseen on vain vähän tietoa. Tiedot suuresta määrästä raskauksia inhaloitavan budesonidin käytön aikana eivät viittaa haittavaikutuksiin, mutta budesonidin huippupitoisuus plasmassa on todennäköisesti suurempi käytettäessä Budenofalk 2 mg rektaalivaahtoa kuin inhaloitavaa budesonidia. Budesonidin käytön eläinten tiineyden aikana on muiden glukokortikoidien tavoin osoitettu aiheuttavan sikiönkehityksen häiriöitä (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmiselle ei ole selvitetty.

##### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon (saatavilla olevat tiedot koskevat inhaloitavaa budesonidia). Hoitoannoksina käytettävä Budenofalk 2 mg rektaalivaahto vaikuttaa imetettävään lapseen todennäköisesti kuitenkin vain vähäisessä määrin. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko budesonidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Budesonidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Budesonidihoito ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten arvioinnissa on käytetty seuraavia yleisyydenluokkia:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>MedDRA-luokituksen mukainen yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Yleinen	Cushingin oireyhtymä: esim. kuukasvot, vartalolihavuus, glukoosinsiedon heikkeneminen, diabetes, hypertensio, natriumin kertyminen elimistöön ja siitä johtuva turvotus, kaliumin eliminaation voimistuminen, lisämunuaiskuoren toiminnan heikkeneminen tai atrofia, punoittavat striat, steroidiakne, sukupuolihormonien erityksen häiriöt (esim. amenorrea, hirsutismi, impotenssi)
	Hyvin harvinainen	Kasvun viivästyminen lapsilla
<u>Silmät</u>	Harvinainen	Glaukooma, kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Yleinen	Ylävatsavaivat
	Melko harvinainen	Maha- tai pohjukaissuolihaava
	Harvinainen	Haimatulehdus
	Hyvin harvinainen	Ummetus
<u>Immuunijärjestelmä</u>	Yleinen	Infektorisikin suureneminen
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Yleinen	Lihäs- ja nivelkipu, lihasheikkous ja lihasten nykiminen, osteoporoosi
	Harvinainen	Luunekroosi
<u>Hermosto</u>	Yleinen	Päänsärky
	Hyvin harvinainen	Nuorilla idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio, myös papillaturvotus
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	Yleinen	Masennus, ärtyisyys, euforia
	Melko harvinainen	Psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistus
	Harvinainen	Aggressio
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	Yleinen	Allerginen eksanteema, petekiat, haavojen hidas paraneminen, kosketusihottuma
	Harvinainen	Mustelmat
<u>Verisuonisto</u>	Hyvin harvinainen	Tromboosiriskin suureneminen, vaskuliitti (vieroitusoireita pitkäaikaishoidon jälkeen)
	Yleinen	Polte ja kipu peräsuoleessa

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>MedDRA-luokituksen mukainen yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin harvinainen	Väsymys, huonovointisuus

Budenofalk 2 mg rektaalivaahdon kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin lisäksi seuraavia (yleisyydeltään melko harvinaisia) haittavaikutuksia: ruokahalun lisääntyminen, laskon kohoaminen, leukosytoosi, pahoinvointi, vatsakipu, ilmavaivat, vatsan alueen parestesiat, peräaukon haavauma, aftainen suutulehdus, tiheä ulostustarve, peräsuolen verenvuoto, transaminaasien (ASAT, ALAT) kohoaminen, kolestaasin parametrien (GGT, AFOS) kohoaminen, amylaasin kohoaminen, kortisolipitoisuuden muuttuminen, virtsatieinfektio, huimaus, hajuainin häiriöt, unettomuus, lisääntynyt hikoilu, voimattomuus, painon nousu.

Useimpien tässä valmisteyhteenvedossa mainittujen haittavaikutusten voidaan odottaa esiintyvän myös muiden glukokortikoidihoitojen yhteydessä.

Silloin tällöin saattaa esiintyä systeemisille glukokortikoideille tyypillisiä haittapahtumia. Nämä haittapahtumat riippuvat annostuksesta, hoidon kestosta, muun glukokortikoidihoidon samanaikaisesta tai aiemmasta käytöstä ja yksilöllisestä herkkydestä.

Osa haittavaikutuksista raportoitiin suun kautta otettavan budesonidin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Paikallisen vaikutuksen vuoksi haittavaikutusten riski Budenofalk 2 mg rektaalivaahdotta käytettäessä on yleisesti ottaen pienempi kuin systeemisesti vaikuttavia glukokortikoideja otettaessa.

Suolenulkoisten oireiden (etenkin iho- ja niveloireiden) pahenemista tai uusiutumista voi esiintyä, kun systeemistä glukokortikoidihoitoa käyttänyt potilas siirtyy käyttämään paikallisesti vaikuttavaa budesonidia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Budesonidin yliannostustapauksia ei toistaiseksi ole todettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, paikallisesti vaikuttavat kortikosteroidit, ATC-koodi: A07EA06

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia ulseratiivisen koliitin/proktoosigmoidiitin hoidossa ei täysin tunneta. Kliinisen farmakologian tutkimusten ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat vahvasti siihen, että budesonidin vaikutus perustuu lähinnä sen paikalliseen vaikutukseen suolessa. Budesonidi on glukokortikoidi, jolla on voimakas paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus.

Rektaalisia 2 mg budesonidiannoksia käytettäessä budesonidi ei lamaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaa käytännössä lainkaan.

Kun Budenofalk 2 mg rektaalivaahdon tutkimuksissa käytettiin enintään 4 mg suuria budesonidiannoksia vuorokaudessa, hoidon ei todettu vaikuttavan plasman kortisolipitoisuuksiin käytännössä lainkaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otetun budesonidin systeeminen hyötyosuus on noin 10 %. Kun valmiste annostellaan rektaalisesti, AUC-alue on noin 1,5 kertaa suurempi kuin historiallisilla verrokeilla, jotka käyttivät samoja budesonidiannoksia suun kautta. Huippupitoisuudet saavutetaan keskimäärin 2–3 tunnin kuluttua Budenofalk 2 mg rektaalivaahdon annostelusta.

### Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on suuri (noin 3 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90-prosenttista.

### Biotransformaatio

Budesonidi läpikäy voimakkaan (noin 90-prosenttisen) maksametabolian. Sen metaboliittien glukokortikoidivaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin glukokortikoidivaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta.

### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 3–4 tuntia. Budesonidin HPLC-nestekromatografiamenetelmällä mitattu keskimääräinen puhdistuma on noin 10–15 l/min.

### Leviäminen elimistöön

Teknetiumleimatulla Budenofalk 2 mg rektaalivaahdolla tehty skintigrafiatutkimus osoitti, että vaahto leviää ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla koko sigmoidisuolen alueelle.

### Erityisryhmät (maksapotilaat)

Budesonidin metabolia saattaa heikentyä maksasairauden tyypistä ja vaikeusasteesta riippuen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla tehdyt prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Budenofalk 2 mg rektaalivaahdon paikallinen siedettävyyden on hyvä.

Akuuttia, subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevissa prekliinisissä budesoniditutkimuksissa havaittiin kateenkorvan ja lisämunuaiskuoren atrofiaa ja etenkin lymfosyyttien määrän vähenemistä. Nämä vaikutukset olivat samaa luokkaa kuin muilla glukokortikoideilla tai niitä heikompia. Näillä steroidivaikutuksilla voi olla merkitystä myös ihmiselle.

Budesonidilla ei ollut mutageenistä vaikutusta useissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Budesonidin pitkäaikaistutkimuksissa rotalla havaittiin basofiilisten maksapesäkkeiden vähäistä lisääntymistä. Karsinogeenisuustutkimuksissa taas havaittiin primaaristen maksakasvainten, astrocytoomien (urosrotilla) ja nisäkasvainten (naarasrotilla) lisääntymistä. Nämä kasvaimet johtuvat todennäköisesti lääkkeen spesifisestä vaikutuksesta steroidireseptoreihin, maksan metaboliakuorman suurenemisesta ja anabolisista vaikutuksista. Myös muilla glukokortikoideilla on havaittu olevan samoja vaikutuksia rottakokeissa, ja kyseessä on siis luokkavaikutus. Ihmisellä ei ole havaittu tällaisia vaikutuksia budesonidin käytön yhteydessä sen paremmin kliinisissä tutkimuksissa kuin spontaaneissa raporteissakaan.

Yleisesti ottaen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Budesonidin ja muiden glukokortikoidien on osoitettu aiheuttavan tiineille eläimille sikiön kehityspikkeavuuksia, mutta ilmiön merkitystä ihmiselle ei ole saatu selville (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Setyylialkoholi  
Sitruunahappomonohydraatti  
Dinatriumedetaatti  
Emulgoituva vaha  
Makrogolistearyylieetteri  
Propyleeniglykoli  
Puhdistettu vesi  
Ponneaine:  
N-butaani  
Isobutaani  
Propaani

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Avattu pakkaus: 4 viikkoa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.  
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pakkaus on painepakkaus ja sisältää syttyvää ponneainetta.  
Ei saa altistaa yli 50 °C lämpötilalle. Suojattava suoralta auringonvalolta. Ei saa puhkaista eikä polttaa tyhjänäkään.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Alumiininen painepakkaus, jossa annosventtiili, sekä 14 valkovaseliinilla ja nestemäisellä parafiinilla päällystettyä PVC-asetinta vaahdon annosteluun ja 14 muovipussia asettimien hygieeniseen hävittämiseen.

#### Pakkaus koot:

Alkuperäispakkaus, jossa 1 painepakkaus, joka sisältää vähintään 14 annosta rektaalivaahtoa à 1,2 g.  
Alkuperäispakkaus, jossa 2 painepakkausta, jotka sisältävät vähintään 2 x 14 annosta rektaalivaahtoa à 1,2 g.

Sairaalapakkaus, jossa 1 painepakkaus, joka sisältää vähintään 14 annosta rektaalivaahtoa à 1,2 g.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

25346

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.8.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.1.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2021

## 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 hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

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 administrering ska applikatorn 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 under 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 vanlig peroral glukokortikoidbehandling med systemiskt verkande kortikoider. Vid övergång från annan glukokortikoidbehandling kan symtom som har samband med förändringen av systemiska steroidnivåer uppkomma.

Försiktighet bör iaktas 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 glukokortikoider kan förekomma, särskilt vid förskrivning i höga doser och under långa perioder. Dessa effekter kan inkludera t.ex. Cushings syndrom, adrenal suppression, tillväxthämning, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och olika psykiska effekter/beteendeförändringar (se avsnitt 4.8).

#### Infektioner

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 skall särskilt beaktas eftersom den här vanliga 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. 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.

#### Vacciner

Levande vacciner bör inte ges till personer under långvarig glukokortikoidbehandling. Antikroppssvaret på andra vacciner kan vara svagare än vanligt.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på erfarenhet från patienter med framskriden primär biliär kolangit 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.

### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient har symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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, som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

### Övriga

Glukokortikoider kan hämma HPA-axeln (hypotalamus-, hypofys-, binjurebark) och försvaga reaktionen på stress. 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 i urinen 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 budesonidkoncentrationen 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*

CYP3A4-inducerare, såsom karbamazepin och rifampicin, kan minska den systemiska men även den lokala exponeringen av budesonid i tarmslemhinnan. En justering av budesoniddosen kan bli nödvändig.

##### *- CYP3A4-substrat*

Substanser som metaboliseras av CYP3A4 kan konkurrera med budesonid. Detta kan leda till ökade plasmakoncentrationer 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 glukokortikoider har rapporterats hos kvinnor som också använder östrogen eller p-piller. Detta har dock inte observerats med lågdos kombinerade p-piller.

Eftersom binjurens funktion kan hämmas vid behandling med budesonid kan ett ACTH-simulationstest för diagnostisering av hypofysovikt 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. 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 glukokortikoider, visat sig leda till missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3). Relevansen av detta för människa är inte fastställt.

##### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjölk (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 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

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

#### 4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier används för bedömning av biverkningar:

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-konventionen	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, steroidakne, rubbad utsöndring av könshormon (t.ex. amenorré, hirsutism, impotens)
	Mycket sällsynta	Tillväxthämning hos barn

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens enligt MedDRA-konventionen</b>	<b>Biverkning</b>
<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>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	Vanliga	Muskel- och ledvärk, muskelsvaghet, muskelryckningar, osteoporos
	Sällsynta	Osteonekros
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Vanliga	Huvudvärk
	Mycket sällsynta	Idiopatisk intrakraniell hypertension hos ungdomar, inklusive papillödem
<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
<u>Blodkärl</u>	Mycket sällsynta	Ökad trombosrisk, vaskulit (utsättningssyndrom efter långvarig behandling)
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Vanliga	Sveda och smärta i rectum
	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, ökning av transaminasvärden (ASAT, ALAT), 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 glukokortikoider kan uppkomma ibland. Dessa biverkningar beror på dosering, behandlingsperiod, samtidig eller tidigare behandling med andra glukokortikoider 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 glukokortikoider.

En försämring eller återkomst av extraintestinala manifestationer (framför allt i hud och leder) kan förekomma vid byte från systemiska glukokortikoider 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.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I nuläget finns inga kända fall av överdosering med budesonid.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, kortikosteroider för lokal behandling, ATC-kod: A07EA06

Den exakta verkningsmekanismen av budesonid vid behandling av ulcerös kolit/proktosigmoidit är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar tyder starkt på att verkningsmekanismen av budesonid huvudsakligen baseras på en lokal effekt i tarmen. Budesonid är en glukokortikosteroid med en hög lokal antiinflammatorisk effekt. Vid en rektalt administrerad dos på 2 mg budesonid hämmas hypothalamus-hypofys-adrenala-axeln praktiskt taget inte alls.

I studier med Budenofalk 2 mg rektalskum gav dagliga doser på upp till 4 mg budesonid 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 glukokortikosteroidaktivitet. 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 i genomsnitt 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 studier på 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 framför allt lymfocyter. Dessa effekter var mindre uttalade eller av samma omfattning som de som setts med andra glukokortikosteroider. Dessa steroideffekter kan vara relevanta för människa.

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

En lätt ökning av antalet basofila foci i levern sågs i långtidsstudier på råttor med budesonid. I karcinogenicitetsstudier sågs en ökad förekomst av primära hepatocellulära neoplasmer, astrocytom (hos hanråttor) och brösttumörer (hos honråttor). Dessa tumörer beror troligtvis på 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, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade i allmänhet inte några särskilda risker för människa.

Liksom andra glukokortikosteroider har budesonid i djurstudier 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  
Citronsyramonohydrat  
Dinatriumedetat  
Vaxemulgator  
Makrogolstearyleter  
Propylenglykol  
Renat vatten  
Drivgaser:  
N-butan  
Isobutan  
Propan

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Öppnad behållare: 4 veckor.

### **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 samt 14 PVC applikatorer belagda med vitt mjukt paraffin och flytande paraffin för administrering av skummet och 14 plastpåsar för hygienisk avfallshantering 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 2 x 14 doser på vardera 1,2 g rektalskum.

Sjukhusförpackning 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**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25346

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 6.8.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 11.1.2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.11.2021