

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budesonid Medical Valley 3 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 3 mg budesonidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 3 mg:n kapseli sisältää noin 285 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova

Noin 19 mm kokoiset liivatekapselit; vaaleanharmaa läpinäkymätön runko-osa, ja oranssi läpinäkymätön pääosa.

Kapseleiden sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia pellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievä tai kohtalainen Crohnin tauti ileumissa ja nousevassa paksusuoleessa.

Aktiivinen mikroskooppinen koliitti.

Ylläpitohoitona vaikeaan uusiutuvaan mikroskooppiseen koliittiin. Ks. myös kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia, voivat avata kapselin ja sekoittaa sisällön ruokalusikalliseen omenasoseetta. Kapselin sisältöä ei saa murskata tai pureskella.

Annostus

Aikuiset

Annos pitää säätää sairauden aktiivisuuden mukaan.

Crohnin tauti: Suositeltava päivittäisannos aktiivissa vaiheessa olevaan lievään tai kohtalaiseen Crohnin tautiin on 9 mg (vastaa 3:a säädellysti vapauttavaa kapselia) 8 viikon ajan.

Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2–4 viikon kuluessa. Säädellysti vapauttavat kapselit otetaan aamulla. Säädellysti vapauttavat kapselit pitää niellä kokonaisina.

Remission ylläpitoon suositellaan 6 mg:n päivittäisannosta (vastaa 2:a säädellysti vapauttavaa kapselia). Pitkäaikaista käyttöä ei suositella.

Kun prednisoloni korvataan Budesonid Medical Valley -valmisteella steroidiriippuvaisille potilaille, suositeltava päivittäisannos on 6 mg. Aloitettaessa Budesonid Medical Valley -hoito pitää prednisoloniannosta pienentää.

Mikroskooppinen koliitti:

Remission induktio: Suositeltava annos aktiivissa vaiheessa olevaan tautiin on 9 mg (vastaa 3:a kapselia) kerran päivässä 8 viikon ajan.

Remission ylläpito potilailla, joilla on mikroskooppinen koliitti: Remission ylläpitohoito tulee aloittaa ainoastaan potilaille, joilla tauti on uusiutunut induktiohoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu annos on 2 kapselia päivittäin (eli 6 mg budesonidia), joka otetaan kerta-annoksena aamuisin.

Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. Hoito on arvioitava säännöllisesti sen määrittämiseksi, onko hoidon jatkaminen tarpeen.

Hoito on lopetettava vähentämällä annosta asteittain.

Säädellysti vapauttavat kapselit otetaan aamulla.

Iäkkäät

Annostus kuten aikuisille. Budesonid Medical Valley -valmisteen käytöstä iäkkäille on vain vähän kokemuksia.

Pediatriset potilaat

8-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, joiden paino on yli 25 kg: Suositeltava päivittäisannos aktiivissa vaiheessa olevaan lievään tai kohtalaiseen Crohnin tautiin on 9 mg (vastaa 3:a säädellysti vapauttavaa kapselia) 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2–4 viikon kuluessa. Säädellysti vapauttavat kapselit otetaan aamulla. Ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2.

Yli 12 viikkoa kestävästä hoitajaksoista ei ole kokemusta.

Potilaat, joilla on maksasairaus

Maksan heikentynyt toiminta lisää budesonidin systeemistä hyötyosuutta.

Tapauksissa, joissa potilaat joutuvat leikkauksiin tai muihin stressitilanteisiin tai heillä on kuumetta, annosta voi joutua suurentamaan tai suosittelaaan systeemistä glukokortikoidilisää. Diabetesta sairastavien potilaiden insuliiniannosta saatetaan joutua suurentamaan.

Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti vaan se pitää lopettaa asteittain (pienenevin annoksin). Ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Systeemisille kortikosteroideille tyypillisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä. Mahdollinen systeeminen vaikutus on glaukooma.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä valmistetta potilaille, joilla on jokin infektio, verenpainetauti, diabetes mellitus, osteoporoosi, maha- tai pohjukaissuolihaava, glaukooma, harmaakaihi, tai jos potilaan suvussa on esiintynyt diabetesta tai glaukoomaa, tai muissa sairaustiloissa, joissa kortikosteroideilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia.

Siirryttäessä Budesonid Medical Valley -hoitoon sellaisesta kortikosteroidihoidosta, jolla on enemmän systeemisiä vaikutuksia, potilailla saattaa ilmetä lisämunuaisen kuorikerroksen suppressiota.

Vesirokko ja tuhkarokko saattavat pahentua potilailla, jotka käyttävät oraalisia glukokortikosteroideja. Sellaisten potilaiden, jotka eivät ole sairastaneet edellä mainittuja tauteja tai joilla ei ole suojaa tauteja vastaan, altistukseen pitää kiinnittää erityistä huomiota. Tartunnan sattuessa voidaan tarpeen mukaan harkita *varicella zoster*-immunoglobuliinihoitoa (VZIG), tai yhdistelmä i.v. -immunoglobuliinihoitoa (IVIG). Vesirokon hoitoon voidaan harkita antiviraalisten aineiden käyttöä.

Hoito tulee keskeyttää vähentämällä annosta asteittain, sillä potilaan oma kortikotropiinin erityis saattaa olla vähentynyttä pitkäkestoisen Budesonid Medical Valley -hoidon seurauksena. Joillakin potilailla esiintyy epämääräistä pahanolon tunnetta siirtymisvaiheen aikana, esim. lihaskipua ja särkyä nivelissä. Yleistä glukokortikosteroidin vajuusta on syytä epäillä, tosin harvoissa tapauksissa, jos seuraavia oireita ilmaantuu: väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Joskus näissä tapauksissa tulee systeemisen glukokortikosteroidin annosta nostaa väliaikaisesti.

Korvattaessa systeeminen steroidihoito Budesonid Medical Valley -hoidolla paljastuu joskus allergioita, kuten riniittia ja ihottumaa, jotka sitä ennen pysyivät kurissa systeemisellä hoidolla.

Budesonidi voi alentaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) stressivastetta. Tapauksissa, jolloin potilaat joutuvat leikkauksiin tai muihin stressitilanteisiin, suositellaan systeemistä glukokortikoidilisää.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon ja pienentää eliminaationopeutta ja lisää systeemistä altistusta. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset on hyvä tiedostaa.

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja budesonidin annoksen pienentämistä voidaan myös harkita (ks. myös kohta 4.5).

Suuren greippimehümäärän nauttiminen (inhiboi CYP3A4-aktiivisuutta etenkin suolen limakalvolla) kaksinkertaistaa systeemisen altistumisen peroraaliselle budesonidille. Kuten muidenkin lääkevalmisteiden kohdalla, jotka pääasiassa metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä, säännöllistä greipin tai sen mehun nauttimista tulee välttää budesonidilääkityksen yhteydessä (muut mehut, kuten appelsiini- tai omenamehu, eivät inhiboi CYP3A4:ää). Ks. myös kohta 4.5.

Kun Budesonid Medical Valley -valmistetta käytetään säännöllisesti suurina annoksina, systeemisiä glukokortikoidivaikutuksia, kuten hyperkortisismia ja lisämunuaisen suppressiota, saattaa esiintyä.

Budesonidin tai muun glukokortikoidin käytöstä uusiutuneen Crohnin taudin hoidossa pitkäkestoisen hoidon jälkeen on vain vähän kokemusta.

Suoria vertailututkimuksia pitkäaikaisen budesonidihoidon tehosta tai haittavaikutuksista verrattuna ei-jatkuvan glukokortikoidihoidon tehoon tai haittavaikutuksiin ei ole tehty.

Näköhäiriöt

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on mahdollisesti 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.

Pediatriset potilaat

Kasvavia henkilöitä on hoidettava varoen. Lasten ja nuorten pituuskasvun säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa.

Sakkaroosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-inemytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suosittelulla annoksilla omepratsolilla ei ollut vaikutusta oraalisen budesonidin farmakokinetiikkaan. Simetidiinillä oli vähäinen, mutta kliinisesti merkityksetön vaikutus.

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä.

Tämän entsyymien estäjät, esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät, voivat lisätä systeemistä altistusta budesonidille moninkertaisesti. Ks. kohta 4.4. Yhdistelmää tulee välttää, koska annossuosituksia tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja budesonidin annoksen pienentämistä voidaan myös harkita.

On epätodennäköistä, että budesonidi inhiboisi muiden lääkkeiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa, sillä budesonidilla on matala affiniteetti CYP3A4:ään.

Samanaikainen käyttö CYP3A4-indusorien (esim. karbamatsepiini) kanssa saattaa vähentää altistumista budesonidille ja siksi annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

Kortikosteroidien kohonneita pitoisuuksia plasmassa ja vaikutuksen voimistumista on havaittu naisilla, jotka käyttävät myös estrogeenejä tai hormonaalista ehkäisyä, mutta budesonidin ja pieniannoksisen oraalisen yhdistelmäehkäisytabletin samanaikaisessa käytössä ei ole huomattu tällaista vaikutusta.

Lisämunaisten suppressio on mahdollinen, joten aivolisäkkeen vajaatoiminnan toteamiseen käytettävässä ACTH-stimulaatiokokeessa voidaan saada vääriä tuloksia (matalia arvoja).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiineinä oleville eläimille suoritetuissa kokeissa budesonidin, kuten muidenkin kortikosteroidien, on todettu aiheuttavan epämuodostumia sikiöille. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei ole osoitettu. Budesonidia, kuten muitakin lääkevalmisteita raskauden aikana käytettäessä, tulee äidin saamaa hyötyä verrata sikiöön kohdistuviin riskeihin.

Imetys

Budesonidi erittyy äidinmaitoon.

Astmaa sairastavien imettävien äitien ylläpitohoito inhaloidulla budesonidilla (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa) aiheuttaa merkityksetöntä budesonidin systeemistä altistusta imettäville lapsille.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lasten vuorokausiannoksen arvioitiin olevan 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta molemmilla annostasoilla ja lapsilla keskimääräisen pitoisuuden plasmassa arvioitiin olevan 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen että hyötyosuus lapsilla suun kautta on täydellistä. Budesonidin pitoisuudet lasten plasmanäytteissä eivät olleet mitattavissa.

Inhaloidusta budesonidista saatujen tietojen perusteella ja koska budesonidilla on lineaariset farmakokineettiset ominaisuudet, imettävän lapsen altistumisen oletetaan olevan vähäistä, kun budesonidia annetaan terapeuttisina annoksina ja terapeuttisin annosvälein inhaloituna, suun kautta tai rektaalisesti.

Nämä tulokset tukevat oraalisen ja rektaalisen budesonidin käytön jatkamista imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Budesonid Medical Valley -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Budesonid Medical Valley -kapseleiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

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).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä:				Anafylaktinen reaktio
Umpieritys:	Cushingin oireyhtymää muistuttavia haittavaikutuksia			Pituuskasvun hidastuminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	Hypokalemia			
Psyykkiset häiriöt:	Muutokset käyttäytymisessä, kuten hermostuneisuus, unettomuus, mielialan heilahdukset ja masennus	Ahdistuneisuus	Aggressiivisuus	
Hermosto:		Vapina, psykomotorinen yliaktiivisuus		
Silmät:			Glaukooma, kaihi, mukaan lukien subkapsulaarinen kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	
Sydän:	Palpitaatio			
Ruoansulatuselimistö:	Dyspepsia			
Iho ja ihonalainen kudokset:	Ihoreaktiot (nokkosihottuma ja eksanteema)		Mustelma	
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Lihaskrampit			
Sukupuolielimet ja rinnat:	Kuukautishäiriöt			

Useimpia tässä valmisteyhteenvedossa mainituista haittavaikutuksista on odotettavissa myös käytettäessä muita glukokortikoideja,

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Systeemisille kortikosteroideille tyypillisiä haittavaikutuksia (esim. Cushingin oireyhtymää muistuttavia ja pituuskasvun hidastumista) saattaa esiintyä. Nämä vaikutukset riippuvat annoksesta, altistusajasta, samanaikaisista ja/tai aiemmasta glukokortikosteroidikäytöstä sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että glukokortikosteroideihin liittyvien haittavaikutuksien tiheys on oleellisesti vähentynyt (noin puoleen) Budesonid Medical Valley -valmisteella verrattuna prednisoloniin terapeuttisesti ekvivalenteilla annoksilla.

Pediatriset potilaat

Systeemiset ja inhaloitavat kortikosteroidit, Budesonid Medical Valley mukaan lukien, voivat aiheuttaa pediatrisille potilaille kasvunopeuden hidastumista. Pitkäaikaistutkimuksia ei ole tehty Budesonid Medical Valley -kapseleilla hoidetuille pediatrisille potilaille. Lyhytaikaistutkimuksista saadun tiedon perusteella (ks. kohta 5.1) Budesonid Medical Valley -kapselien havaittu kokonaisturvallisuusprofiili on pediatrisilla potilailla yhdenmukainen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Glukokortikosteroidien yliannostuksesta johtuvat akuutit myrkytykset tai niistä johtuvat kuolemantapaukset ovat harvinaisia. Akuutti yliannostus Budesonid Medical Valley -valmisteella suurillakaan annoksilla ei ole kliinisesti merkittävä. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismia Crohnin taudin hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto, ovat luultavasti merkitseviä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tiedot osoittavat, että Budesonid Medical Valley -valmisteella on tehokas paikallinen tulehdusta estävä vaikutus. Budesonid Medical Valley -valmisteen kliinisen remission aste on vastaava kuin prednisolonilla (40 mg) potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen sairaus (CDAI-pistemäärä < 450), mutta suositelluilla annoksilla huomattavasti pienempi vaikutus HPA-akseliin (sekä aamuiseen plasman kortisolitasoon että 24 tunnin plasman kortisolitasoon ja 24 tunnin virtsan kortisolitasoon) ja systeemisiin tulehdusmarkkereihin, verensokeriin ja seerumin alkaliseseen fosfataasiin.

ACTH-testit ovat osoittaneet, että budesonidilla on merkitsevästi vähemmän vaikutusta lisämunuaisen

toimintaan suositelluilla annoksilla kuin prednisolonilla (40 mg).

Steroideja aiemmin saamattomien aikuispotilaiden alaryhmäanalyysissa, jossa luun tiheyttä seurattiin 2 vuoden ajan, todettiin, että Budesonid Medical Valley -hoito aiheutti huomattavasti vähemmän luun kalkkiutumista kuin prednisolonihoito. Steroideilla aiemmin hoidettujen potilaiden hoitoryhmissä ei havaittu eroja.

Budesonidin arvioitu annos, jolla kortisolien pitoisuutta plasmassa voidaan vähentää yhtä paljon kuin annoksella 20 mg prednisolonia, on 29 mg – 3 kertaa budesonidin enimmäisvuorokausiannos.

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaistutkimuksia Budesonid Medical Valley -hoitoa saaneille lapsille ei ole tehty.

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin Budesonid Medical Valley -kapselien vaikutusta kortisolerityksen suppressioon 8 lapsella (ikä 9–14 v) ja 6 aikuisella, Budesonid Medical Valley -kapselien (9 mg) peroraalinen käyttö 7 päivän ajan vähensi kortisoleritystä keskimäärin (\pm keskihajonta) 64 % (\pm 18 %) lapsilla ja 50 % (\pm 27 %) aikuisilla verrattuna lähtötasopitoisuuksiin. Kliinisesti relevantteja turvallisuuslöydöksiä ei ole ilmoitettu. (Tutkimus 08-3044). Lievää tai keskivaikeaa Crohnin tautia (CDAI \geq 200) sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin Budesonid Medical Valley -kapseleiden (9 mg kerran vuorokaudessa) tehoa pienenevinä annoksina käytettyyn prednisoloniin, jonka aloitusannos oli 1 mg/kg. 22 potilasta sai Budesonid Medical Valley -kapseleita ja 26 potilasta vertailuvalmiste prednisolonia. 8 hoitoviikon jälkeen 70,8 % prednisolonihoitoa saaneista potilaista saavutti päätetapahtuman (CDAI \leq 150), kun taas Budesonid Medical Valley -ryhmässä osuus oli 54,5 %. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,13$). Tutkimuksen aikana havaittiin haittatapahtumia 96 %:lla prednisoloniryhmän potilaista ja 91 %:lla Budesonid Medical Valley -ryhmän potilaista. Nämä haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia molemmissa tutkimusryhmissä, mutta glukokortikoideihin liittyvien haittavaikutusten (esim. aknen ja kuukasvoisuuden) ilmaantuvuus oli Budesonid Medical Valley -potilailla pienempi.

Tutkimus D9422C0001 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida Budesonid Medical Valley -valmistetta 108 pediatrisella potilaalla (5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria), joilla oli diagnosoitu lievä tai keskivaikea Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuoleessa. Budesonid Medical Valley -hoitoaltistuksen mediaanikesto oli 58 päivää (vaihteluväli: 5–90 päivää). Potilaille annosteltiin suun kautta Budesonid Medical Valley -valmistetta kerran päivässä kehon painon mukaan; \leq 25kg painavat potilaat saivat 6 mg kerran päivässä 8 viikon ajan ja $>$ 25 kg painavat potilaat 9 mg kerran päivässä 8 viikon ajan.

8 hoitoviikon aikana keskimääräinen (\pm SD) Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) -pistemäärä pieneni 19,1:stä (\pm 10,1) 9,1:een (\pm 8,5), mikä osoitti sairauden aktiivisuuden vähentyneen. Samalla keskimääräinen (\pm SD) IMPACT 3 -pistemäärä parani 132,1:stä (\pm 18,8) 140,9:ään (\pm 16,9). Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla, ja ne liittyivät enimmäkseen Crohnin tautiin, murrosikään ja mahdollisiin glukokortikosteroidien sivuvaikutuksiin.

Tutkimus D9422C00002 oli avoin ei-vertailututkimus, joka oli suunniteltu arvioimaan Budesonid Medical Valley -valmisteen 6 mg:n annosta ylläpito-hoidossa 50 pediatriselle potilaalle (5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria), joilla oli diagnosoitu lievä tai keskivaikea Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuoleessa ja jotka olivat kliinisessä remissiossa (PCDAI \leq 10). Hoito koostui 12 viikon ylläpito-hoitovaiheesta 6 mg:n annoksella kerran päivässä ja 2 viikon vähentämisvaiheesta, jolloin annosta pienennettiin 3 mg:aan kerran päivässä. Budesonid Medical Valley -hoitoaltistuksen mediaanikesto oli 98,5 päivää (vaihteluväli: 11–135 päivää). Useimmat potilaat pysyivät kliinisessä remissiovaiheessa, koska keskimääräisissä PCDAI-yhdistelmäpistemäärissä tai IMPACT 3 -pistemäärissä ei tapahtunut suuria muutoksia. Keskimääräinen (\pm SD) PCDAI oli 4,85 (3,62) lähtötasossa ja 6,89 (8,08) 12 viikon Budesonid Medical Valley -ylläpito-hoidon (6 mg päivässä) jälkeen. Samoissa aikapisteissä vastaavat keskimääräiset IMPACT 3 -pistemäärät olivat 145,62 (12,43) ja 146,98 (15,48).

Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla, ja ne liittyivät enimmäkseen Crohnin tautiin, murrosikään ja mahdollisiin glukokortikosteroidien sivuvaikutuksiin.

Kollageenikoliitti:

Budesonidin kliinisiä ja histologisia vaikutuksia kollageenikoliitin hoidossa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kuusi ja kahdeksan viikkoa kestäneessä induktiotutkimuksessa annoksella 9 mg/päivä. Ensimmäisessä tutkimuksessa 23 potilasta satunnaistettiin saamaan Budesonid Medical Valley -valmistetta 9 mg/päivä ja 22 potilasta saamaan lumelääkettä 6 viikon ajan. Kliinisen remission aste oli merkitsevästi korkeampi ($p < 0,001$) Budesonid Medical Valley -ryhmässä kuin lumeryhmässä, 86,9 % vs. 13,6 %. Histologista paranemista havaittiin 14 potilaalla Budesonid Medical Valley -ryhmässä (60,9 %) ja yhdellä potilaalla lumeryhmässä (4,5 %; $p < 0,001$). Toisessa tutkimuksessa 10 potilasta satunnaistettiin saamaan Budesonid Medical Valley -valmistetta 8 viikon ajan (9 mg/päivä 4 viikon ajan, 6 mg/päivä 2 viikon ajan ja 3 mg/päivä 2 viikon ajan) ja 10 potilasta saamaan lumetta. Kaikki 10 Budesonid Medical Valley -valmistetta saanutta potilasta saivat kliinisen vasteen verrattuna 2 potilaaseen lumeryhmässä ($p < 0,001$).

Kahdessa sokkouttamattomassa tutkimuksessa (satunnaistettujen, kaksoissokkoutettujen, lumekontrolloitujen ylläpitotutkimusten alkuseurantavaihe) tutkittiin Budesonid Medical Valley -valmisteen tehoa annoksella 9 mg/päivä 6 viikon ajan. Ensimmäisessä tutkimuksessa 46 potilasta (96 %) saavutti 2–30 (keskimäärin 6,4) päivässä kliinisen remission, johon liittyi merkittävä ulosteen koostumuksen parantuminen. Toisessa tutkimuksessa 42 tutkimuksen aloittaneesta potilasta 34 (81 %) oli viikolla 6 kliinisessä remissiossa (keskimääräinen ulostusfrekvenssi enintään kolme kertaa päivässä).

Lymfosyyttikoliitti:

Yksi satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus on suoritettu 15 lymfosyyttikoliittia sairastavalla potilaalla. Yhtätoista potilasta hoidettiin Budesonid Medical Valley -valmisteella annoksella 9 mg/päivä ja 4 potilasta sai lumetta 8 viikon ajan. Kliininen vaste (määritelty vähintään 50 % paranemisena ulostamistiheydessä) nähtiin 25 %:lla lumeryhmästä ja 91 %:lla Budesonid Medical Valley -ryhmästä ($p = 0,03$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti otettu annos puhdasta mikronoitua budesonidia imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Suurin osa imeytyvästä lääkeaineesta imeytyy ileumissa tai nousevassa paksusuoleessa. Potilailla, joilla on aktiivinen Crohnin tauti, systeeminen hyötyosuus on hoidon alussa luokkaa 12–20 %. Terveillä henkilöillä vastaavat luvut ovat 9–12 %.

Lapsilla budesonidin pitoisuudet plasmassa näyttävät olevan hieman suuremmat kuin aikuisilla suositelluilla annoksilla.

Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on suuri (noin 3 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90 %. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa 9 mg:n oraalisen budesonidi-kerta-annoksen jälkeen on terveillä vapaaehtoisilla 5–10 nmol/l, joka saavutetaan 3–5 tunnissa.

Biotransformaatio

Budesonidi läpikäy laajan (noin 90 %) biotransformaation maksassa ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6-beetahydroksibudesonidi ja 16-alfa-hydroksiprednisoloni, glukokortikosteroidinen teho on alle 1 % budesonidin tehosta. Budesonidin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n kautta, joka on sytokromi P450:n alaryhmä.

Eliminaatio

Imeytyminen rajoittaa eliminaationopeutta. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 4 tuntia. Metaboliitit erittyvät sellaisinaan tai konjugaatteina pääasiassa munuaisten kautta. Virtsa ei ole tavattu puhdasta budesonidia. Budesonidilla on korkea systeeminen puhdistuma (noin 1,2 l/min) ja puoliintumisaika plasmassa laskimonsisäisen annon jälkeen on keskimäärin 2–3 tuntia.

Lineaarisuus

Budesonidin farmakokinetiikka on verrannollinen annokseen terapeuttisella annosalueella.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin budesonidin farmakokinetiikkaa 8 lapsella (ikä 9–14 v) ja 6 aikuisella, 9 mg:n budesonidin käyttö 7 päivän ajan tuotti lapsilla 17 % suuremman systeemisen altistuksen (AUC) kuin aikuisilla, ja huippupitoisuudet (C_{max}) olivat lapsilla 50 % suuremmat kuin aikuisilla (AUC-keskiarvo \pm keskihajonta: lapset, 41,3 nmol/l \pm 21,2; aikuiset, 35,0 nmol/l \pm 19,8. C_{max} -keskiarvo \pm keskihajonta: lapset, 5,99 nmol/l \pm 3,45; aikuiset, 3,97 nmol/l \pm 2,11).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutit, subakuutit ja pitkäaikaiset toksisuustutkimusten tulokset osoittavat budesonidilla olevan lievempiä tai samankaltaisia systeemivaikutuksia, kuten painonlaskua, imukudoksen ja lisämunuaiskuoren surkastumista, kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Kuudella eri testimenetelmällä arvioituna budesonidilla ei ole todettu olevan mutageenisia tai klastogeneenisia vaikutuksia.

Aivogliomien lisääntymistä, jota tavattiin urosrotilla suoritettussa karsinogeenisuustutkimuksessa, ei enää tavattu uusintatutkimuksessa. Gliomien esiintyminen oli sama kaikissa aktiivilääkettä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) saaneissa ryhmissä ja verrokkiryhmissä.

Urosrotilla ensimmäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa tavattuja maksamuutoksia (primaarisia maksasolukasvaimia) esiintyi myös uusintatutkimuksessa sekä budesonidilla että vertailluilla glukokortikosteroideilla. Nämä johtuvat mitä todennäköisemmin reseptorivaikutuksesta ja ovat luonteenomaisia tälle eläinlajille.

Kliinisen kokemuksen mukaan ei budesonidi eivätkä muut glukokortikosteroidit aiheuta aivogliomia tai primaarisia maksasolukasvaimia ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Etyyliselluloosa
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri
Öljyhappo
Polysorbaatti 80
Sokerirakeet (maissitärkkelys, sakkaroosi)
Talkki
Trietyylisitraatti
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Kapselin kuori

Musta rautaoksidi E172
Punainen rautaoksidi E172
Titaanidioksidi E171
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkit, joissa on PP-kierrekorkit ja kuivausaineena silikaa. Pakkauksissa on 20, 45, 50, 60, 90 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38806

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budesonid Medical Valley 3 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 3 mg budesonid.

Hjälpämne med känd effekt

1 kapsel innehåller ungefär 285 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

Gelatinkapslar som är ungefär 19 mm, med ljusgrå ogenomskinlig överdel och orange ogenomskinlig underdel.

Kapslarna innehåller vita till benvita pellets.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och colon ascendens.

Aktiv mikroskopisk kolit.

Underhållsbehandling av svår, recidiverande mikroskopisk kolit. Se även 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

För patienter med sväljningssvårigheter kan kapseln öppnas och innehållet sväljas blandad med en matsked äpplemos. Kapselinnehållet får inte sönderdelas eller tuggas.

Dosering

Vuxna

Dosen skall anpassas till sjukdomsaktiviteten.

Crohns sjukdom: Den rekommenderade dosen vid aktiv lindrig till måttlig Crohns sjukdom är 9 mg (3 kapslar med modifierad frisättning) dagligen under 8 veckor.

Full effekt uppnås vanligtvis inom 2-4 veckor. Kapslarna med modifierad frisättning skall tas på morgonen. Kapslarna med modifierad frisättning skall sväljas hela.

Den rekommenderade dosen vid sjukdomsremission är 6 mg (2 kapslar med modifierad frisättning) dagligen. Långvarig användning är inte rekommenderat.

Vid ersättning av prednisolon hos steroidberoende patienter rekommenderas 6 mg dagligen. När behandlingen med Budesonid Medical Valley påbörjas ska prednisolondosen trappas ned.

Mikroskopisk kolit:

Induktion av remission: Den rekommenderade dosen vid aktiv sjukdom är 9 mg (motsvarande 3 kapslar) en gång dagligen under 8 veckor.

Underhåll av remission hos patienter med mikroskopisk kolit: Underhållsbehandling vid remission ska påbörjas endast till patienter vars sjukdom har recidiverat efter att induktionsterapi avslutats. Den rekommenderade dosen är 2 kapslar (6 mg budesonid) en gång dagligen på morgonen.

Den lägsta effektiva dosen ska eftersträvas. Effekten av behandling ska regelbundet utvärderas för ställningstagande om fortsatt behandling är nödvändig.

Utsättande av behandlingen ska göras gradvis genom att minska dosen.

Kapslarna med modifierad frisättning skall tas på morgonen.

Äldre

Dosering som för vuxna. Erfarenhet av behandling av äldre med Budesonid Medical Valley är begränsad.

Pediatrisk population

Barn ≥ 8 år, med en kroppsvikt över 25 kg: Den rekommenderade dosen vid aktiv, lindrig till måttlig Crohns sjukdom är 9 mg (3 kapslar med modifierad frisättning) dagligen under 8 veckor. Full effekt uppnås vanligtvis inom 2-4 veckor. Kapslarna med modifierad frisättning skall tas på morgonen, se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Det finns ingen erfarenhet från behandling längre än 12 veckor.

Patienter med leversjukdom

Nedsatt leverfunktion ökar den systemiska tillgängligheten av budesonid.

Dosen kan behöva ökas, eller tillägg av systemisk glukokortikosteroidbehandling rekommenderas, till patienter vid operation, feber eller andra stressituationer. Diabetiker kan behöva högre insulin dos vid glukokortikosteroidbehandling.

Behandlingen ska inte avbrytas abrupt, utan ska trappas ner gradvis (minskning av dos), se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar som är typiska för systemiska kortikosteroider kan förekomma. Möjliga systemiska effekter omfattar glaukom.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med infektioner, hypertension, diabetes mellitus, osteoporos, magsår, glaukom eller katarakt eller med hereditet för diabetes eller glaukom eller andra tillstånd då kortikosteroider kan ge oönskade effekter.

När patienter överförs från systemisk kortikosteroidbehandling med högre systemisk effekt till Budesonid Medical Valley, kan de få binjurebarkssuppression.

Vattkoppor och mässling kan få ett förvärrat förlopp hos patienter behandlade med orala

glukokortikosteroider. Speciell försiktighet skall därför iakttas vad gäller exponering hos patienter som inte haft eller saknar skydd mot dessa sjukdomar. Behandling med VZIG (Varicella zoster immunglobulin) eller IVIG (polat iv immunglobulin) kan vara indicerat. Om vattkoppor utvecklas kan antiviral terapi sättas in.

Utsättande av dosen bör ske successivt eftersom den egna ACTH-insöndringen kan vara nedsatt efter längre tids behandling med Budesonid Medical Valley. En del patienter mår allmänt dåligt under utsättandefasen med tex värk i muskler och leder. En generellt otillräcklig steroideffekt ska misstänkas om, i sällsynta fall, symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar uppträder. I dessa fall kan en tillfällig ökning av den systemiska glukokortikoiddosen vara nödvändig.

När Budesonid Medical Valley ersätter en systemisk steroidbehandling avslöjas ibland allergier, till exempel rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

Budesonid kan minska HPA-axelns svar vid stress. Vid operationer eller andra stressituationer rekommenderas tillägg av en systemisk glukokortikoid.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Metabolismen av budesonid medieras huvudsakligen genom CYP3A. Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive ketokonazol eller 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. Om detta inte är möjligt, ska tiden mellan doseringen av produkterna vara så lång som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas (se även avsnitt 4.5).

Efter rikligt intag av grapefruktjuice (som hämmar CYP3A4 aktiviteten främst i tarmslemhinnan) ökar den systemiska exponeringen för oralt budesonid till omkring det dubbla. I likhet med andra läkemedel som främst metaboliseras via CYP3A4 ska regelbundet intag av grapefrukt eller grapefruktjuice i samband med administrering av budesonid undvikas (andra juicer, såsom apelsinjuice eller äppeljuice, hämmar inte CYP3A4). Se även avsnitt 4.5.

Vid långvarig användning av Budesonid Medical Valley i höga doser kan systemiska glukokortikoideffekter uppträda, såsom hyperkorticism och hämning av binjurebarksfunktionen.

Erfarenheter av behandling med budesonid eller andra glukokortikoider vid förnyat skov av Crohns sjukdom efter längre tids behandling är begränsad.

Direkt jämförande studier av effekt/biverkningar mellan längre tids behandling med budesonid jämfört med pulsativ behandling med glukokortikoider saknas.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom 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 (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Pediatrik population

Försiktighet vid behandling av växande individer. Kontroll av längdtillväxt rekommenderas hos barn och ungdomar.

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid rekommenderade doser påverkar inte omeprazol farmakokinetiken för oralt budesonid, medan cimetidin har en svag men kliniskt betydelslös effekt.

Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A4.

Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV proteashämmare, kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger, se avsnitt 4.4. Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska tiden mellan doseringen av produkterna vara så lång som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Budesonid hämmar sannolikt inte metabolismen av andra läkemedel via CYP3A4, eftersom budesonid har låg affinitet för detta enzym.

Samtidig behandling med CYP3A4-inducerare, såsom karbamazepin, kan minska exponeringen för budesonid, vilket kan kräva en dosökning.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som också behandlats med östrogener och kontraceptiva steroider, men ingen sådan effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos p piller.

Eftersom binjurfunktionen kan vara hämmad kan ett ACTH-stimuleringstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hos dräktiga djur är administrering av budesonid, liksom andra kortikosteroider, förknippad med abnormiteter i fosterutvecklingen. Dessa fynds relevans för människa har inte fastställts. Liksom med andra läkemedel kräver administrering av budesonid under graviditet att fördelarna för modern vägs mot riskerna för fostret.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos astmatiska, ammande kvinnor resulterar i försumbar systemisk exponering för budesonid hos ammade spädbarn.

I en farmakokinetisk studie var den uppskattade dagliga dosen hos barnen 0,3 % av mödrarnas dagliga dos vid båda dosnivåerna och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarnen uppskattades vara 1/600-del av de koncentrationer som observerats i mödrarnas plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos barnen. Budesonidkoncentrationerna i spädbarnens plasmaprover låg alla under kvantifieringsgränsen.

Baserat på data från inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom de terapeutiska dosintervallen efter inhalerad, oral och rektal administrering, förväntas exponeringen hos det ammade barnet vara låg.

Dessa data stödjer fortsatt användning av budesonid, med oral och rektal administrering, under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Budesonid Medical Valley har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som har setts vid behandling med Budesonid Medical Valley visas i tabellen nedan.

Följande definitioner gäller förekomsten 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	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet:				Anafylaktisk reaktion.
Endokrina systemet:	Cushingliknande symtombild.			Tillväxthämning.
Metabolism och nutrition:	Hypokalemi.			
Psykiska störningar:	Beteendeförändring såsom nervositet, sömnlöshet, humörsvängningar och depression.	Ångest.	Aggression.	
Centrala och perifera nervsystemet:		Tremor, psykomotorisk hyperaktivitet.		
Ögon:			Glaukom, katarakt inklusive subkapsulär katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4).	
Hjärtat:	Palpitationer.			
Magtarmkanalen:	Dyspepsi.			
Hud och subkutan vävnad:	Hudreaktioner (urtikaria, exantem).		Ekkymos.	
Muskuloskeletal systemet och bindväv:	Muskelkramper.			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	Menstruationsrubbnings.			

De flesta biverkningar som nämns i denna produktresumé kan också förväntas för andra behandlingar med glukokortikoider.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Typiska biverkningar som från systemiska glukokortikosteroider (till exempel cushingliknande symtombild och tillväxthämning) kan förekomma. Dessa biverkningar är beroende av dos, behandlingstid, samtidigt och/eller tidigare intag av glukokortikosteroider och individuell känslighet.

Kliniska studier har visat att frekvensen glukokortikosteroidrelaterade biverkningar är lägre (ungefär halverad) vid användning av Budesonid Medical Valley jämfört med prednisolon vid samma

terapeutiska doser.

Pediatrik population

Systemisk behandling och inhalationsbehandling med kortikosteroider, inklusive Budesonid Medical Valley, kan orsaka en minskning av tillväxthastigheten hos barn. Inga långtidsstudier har genomförts på barn som behandlats med Budesonid Medical Valley. Baserat på tillgängliga data från korttidsstudier (se avsnitt 5.1), överensstämmer den övergripande observerade säkerhetsprofilen för Budesonid Medical Valley hos pediatrika patienter med säkerhetsprofilen hos vuxna.

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Rapporter av akut toxicitet eller dödsfall vid överdosering av glukokortikosteroider är sällsynta. Akut överdosering, även vid höga doser, förväntas inte orsaka några kliniska problem. Ingen specifik antidot finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: glukokortikosteroid för lokal behandling, ATC-kod: A07EA06

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av Crohns sjukdom är inte fullt klarlagd. Antiinflammatorisk verkan såsom inhibering av frisättning av inflammationsmediatorer och inhibering av cytokinmedierade immunförsvaret är sannolikt viktig.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska data indikerar att Budesonid Medical Valley har en starkt antiinflammatorisk lokal effekt. Budesonid Medical Valley ger jämfört med prednisolon 40 mg en likvärdig klinisk remissionsfrekvens hos patienter med lindrig till måttlig sjukdom (CDAI score < 450), men i rekommenderade doser signifikant mindre påverkan på HPA-axeln (både på morgonplasmakortisolvärdet och 24-timmars plasma- och urinkortisol) och systemiska inflammatoriska markörer, blodglukos och serumalkaliskt fosfat.

ACTH-tester har visat signifikant mindre påverkan på binjurefunktionen vid rekommenderad dosering än efter behandling med prednisolon 40 mg.

I en subgruppsanalys av vuxna steroidnaiva patienter, där bentätheten kontrollerades under två år, visade behandlingen med Budesonid Medical Valley signifikant mindre grad av urkalkning av ben än vid behandling med prednisolon. Hos tidigare steroidbehandlade patienter sågs ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Den beräknade dosen av budesonid som behövs för att undertrycka plasmakoncentrationerna av kortisol lika mycket som 20 mg prednisolon är 29 mg - 3 gånger den maximala dagliga dosen av budesonid.

Pediatrik population

Långtidsstudier har inte genomförts på barn som behandlats med Budesonid Medical Valley. I en studie som utvärderade effekten av Budesonid Medical Valley kapslar på kortisol-suppression hos 8 barn (spridning 9-14 år) och 6 vuxna, inducerade oral administrering av 9 mg Budesonid Medical Valley i 7 dagar en genomsnittlig kortisol-suppression (\pm SD) på 64 % (\pm 18 %) hos barn och 50 % (\pm 27 %) hos vuxna jämfört med utgångsvärden. Inga kliniskt relevanta fynd när det gäller säkerhet har rapporterats. (Studie 08-3044). En studie som genomfördes på barn med lindrig till måttlig Crohns sjukdom (CDAI \geq 200) jämförde effekten av Budesonid Medical Valley vid dosen 9 mg en gång dagligen med effekten av prednisolon som gavs i nedtrappande doser som började vid 1 mg/kg. Tjugotvå patienter behandlades med budesonid och 26 patienter behandlades med referensläkemedlet prednisolon. Efter 8 veckors behandling uppnådde 70,8 % av de patienter som behandlades med prednisolon effektmåttet (CDAI \leq 150) jämfört med 54,5 % av de patienter som behandlades med Budesonid Medical Valley. Skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p=0,13$). Under studien observerades biverkningar hos 96 % av de patienter som behandlades med prednisolon och 91 % av de patienter som behandlades med Budesonid Medical Valley. Arten av dessa biverkningar var likartad i båda studiearmarna, men incidensen av glukokortikoidrelaterade biverkningar (såsom akne och månansikte) var lägre hos patienter som behandlades med Budesonid Medical Valley.

Studie D9422C0001 var en öppen, okontrollerad studie utformad för att utvärdera Budesonid Medical Valley hos 108 pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldern 5 till 17 år) med diagnosen mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och/eller uppåtgående kolon. Median behandlingstid med Budesonid Medical Valley var 58 dagar (intervall: 5 dagar till 90 dagar). Patienterna behandlades med budesonid peroralt en gång dagligen beroende på kroppsvikt, patienter som vägde \leq 25 kg fick 6 mg en gång dagligen under 8 veckor; patienter som vägde $>$ 25 kg fick 9 mg en gång dagligen under 8 veckor. Under de 8 behandlingsveckorna sågs en minskning av medelvärdet (\pm SD) för PCDAI-poäng från 19,1 (\pm 10,1) till 9,1 (\pm 8,5), vilket tyder på en förbättring i sjukdomsaktivitet; med en förbättring av medelvärdet (\pm SD) för IMPACT 3-poäng från 132,1 (\pm 18,8) till 140,9 (\pm 16,9). Biverkningar observerades i en liknande frekvens och svårighetsgrad som hos vuxna, och var främst relaterade till Crohns sjukdom, pubertet och möjliga glukokortikosteroidrelaterade biverkningar.

Studie D9422C00002 var en öppen, icke-jämförande studie utformad för att utvärdera Budesonid Medical Valley 6 mg en gång dagligen som underhållsbehandling hos 50 pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldrarna 5 till 17 år) med diagnosen mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och/eller uppåtgående kolon som var i klinisk remission (PCDAI \leq 10). Behandlingen bestod av en 12-veckors underhållsbehandlingsfas med 6 mg en gång dagligen och en 2-veckors nedtrappningsfas till 3 mg en gång dagligen. Median behandlingstid med Budesonid Medical Valley var 98,5 dagar (intervall: 11 dagar till 135 dagar). De flesta patienter förblev i klinisk remission eftersom det inte var några större förändringar i genomsnittlig sammansatt PCDAI-poäng eller IMPACT 3-poäng. Medelvärde (\pm SD) för PCDAI var 4,85 (3,62) initialt och 6,89 (8,08) efter 12 veckors underhållsbehandling med Budesonid Medical Valley 6 mg dagligen. Vid samma tidpunkter var medelvärdet för IMPACT 3-poäng 145,62 (12,43) respektive 146,98 (15,48). Biverkningar observerades i en liknande frekvens och svårighetsgrad som hos vuxna, och var främst relaterade till Crohns sjukdom, pubertet och möjliga glukokortikosteroidrelaterade biverkningar.

Kollagen kolit:

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade induktionsstudier med sex respektive åtta veckors behandlingstid undersökte den kliniska och histologiska effekten av Budesonid Medical Valley 9 mg/dag vid behandling av kollagen kolit. I den första studien randomiserades 23 patienter till Budesonid Medical Valley 9 mg/dag och 22 patienter till placebo under 6 veckor. Den kliniska remissionsfrekvensen var signifikant högre ($p < 0,001$) i Budesonid Medical Valleygruppen jämfört med placebogruppen, 86,9 % respektive 13,6 %. Histologisk förbättring observerades hos 14 patienter i Budesonid Medical Valleygruppen (60,9 %), och hos en patient i placebogruppen (4,5 %; $p < 0,001$). I den andra studien randomiserades 10 patienter till Budesonid Medical Valley under 8 veckor (9 mg/dag i 4 veckor, 6 mg/dag i 2 veckor och 3 mg/dag i 2 veckor) och tio till placebo. Alla 10 patienter som fick Budesonid Medical Valley svarade kliniskt jämfört med två i placebogruppen ($p < 0,001$). Två öppna studier (induktionsfasen av randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade

underhållsstudier) undersökte effekten av Budesonid Medical Valley 9 mg/dag under 6 veckor. I den första studien uppnådde 46 patienter (96 %) klinisk remission inom 2-30 dagar (medelvärde 6,4), med markerad förbättring i avföringskonsistens. I den andra studien, var 34 patienter (81 %) av de 42 patienterna som påbörjade studien i klinisk remission (genomsnittlig avföringsfrekvens, tre eller färre per dag) vid vecka 6.

Lymfocytär kolit:

En randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie genomfördes hos 15 patienter med lymfocytär kolit. Elva försökspersoner behandlades med Budesonid Medical Valley 9 mg/dag och fyra patienter fick placebo under 8 veckor. Ett kliniskt svar (definierat som minst 50 % förbättring i frekvensen tarmtömningar) sågs i 25 % i placebogruppen jämfört med 91 % i Budesonid Medical Valleygruppen ($p=0,03$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oralt intag av rent, mikroniserat budesonid är absorptionen snabb och är till synes fullständig. En större del av det absorberade läkemedlet i ileum och i colon ascendens. Hos patienter med aktiv Crohns sjukdom är biotillgängligheten efter en singeldos 12-20%. Hos friska personer är motsvarande siffror 9-12%.

Barn tycks få något högre plasmakoncentrationer av budesonid än vuxna vid rekommenderad dosering.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på cirka 3 liter/kg. Proteinbindningen i plasma är i medeltal 85-90%. Efter oral dosering av singeldos 9 mg budesonid var medelvärdet av den maximala plasmakoncentrationen cirka 5-10 nmol/liter, uppnådd efter 3-5 timmar.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande grad (cirka 90%) av biotransformering vid första passage genom levern till metaboliter med låg glukokortikoid aktivitet. Den glukokosteroida aktiviteten hos de huvudsakliga metaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1% av budesonids. Budesonids metabolism medieras huvudsakligen av CYP3A, en underfamilj till cytokrom 450.

Eliminering

Eliminationshastigheten begränsas av absorptionen. Halveringstiden i plasma är ungefär 4 timmar. Metaboliterna utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, huvudsakligen genom njurarna. Ingen intakt budesonid har detekterats i urinen. Budesonid har hög systemisk clearance (ungefär 1,2 liter/min), och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering är i medeltal 2-3 timmar.

Linjäritet

Kinetiken för budesonid är proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

Pediatrik population

I en studie som jämförde farmakokinetiken för budesonid hos 8 barn (spridning 9-14 år) och 6 vuxna inducerade budesonid 9 mg i 7 dagar en systemisk exponering (AUC) som var 17 % högre hos barn än hos vuxna, med maximala koncentrationer (C_{max}) som var 50 % högre hos barn än hos vuxna (genomsnittlig AUC \pm SD: barn 41,3 nmol/liter \pm 21,2; vuxna 35,0 nmol/liter \pm 19,8, genomsnittlig C_{max} \pm SD: barn 5,99 nmol/liter \pm 3,45; vuxna 3,97 nmol/liter \pm 2,11).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från akuta, subakuta och kroniska toxicitetsstudier visar att de systemiska effekterna av budesonid, t ex minskad ökning av kroppsvikt och atrofi av lymfoid vävnad och binjurebark, är mindre uttalade eller av liknande svårighetsgrad som de som observerats efter administrering av andra

glukokortikoider.

Budesonid utvärderat i sex olika testsystem visade inga mutagena eller klastogena effekter.

En ökad incidens av hjärngliom hos hanråttor i en carcinogenicitetsstudie kunde inte verifieras i en upprepad studie, i vilken incidensen av gliom inte skiljde mellan någon av grupperna med aktiv behandling (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetonid) och kontrollgrupperna.

Leverförändringar (primära hepatocellulära neoplasmer) observerade hos hanråttor i den ursprungliga carcinogenicitetsstudien noterades igen i en upprepad studie med budesonid och referenskortikosteroiderna. Dessa effekter är sannolikt relaterade till en receptoreffekt och representerar således en klasseffekt.

Samlad klinisk erfarenhet visar att det inte finns något som tyder på att budesonid eller andra glukokortikoider inducerar hjärngliom eller primära hepatocellulära neoplasmer hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Etylcellulosa

Metakrylsyracopolymer

Oljesyra

Polysorbat 80

Sockersfärer (majsstärkelse, sackaros)

Talk

Trietylcitrat

Triglycerider, medelkedjor

Kapselhölje

Svart järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar med skruvlock av polypropen innehållande kiseltorkmedel av förpackningsstorlekarna 20, 45, 50, 60, 90 eller 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38806

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.03.2023