

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budenofalk 3 mg enterokapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 3 mg budesonidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kapseli sisältää 240 mg sakkaroosia ja 12 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova (enterokapseli).

Kova vaaleanpunainen kapseli, jossa on valkoisia enterorakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

– Crohnin tauti

Remission saavuttaminen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea, aktiivinen Crohnin tauti ileumin ja/tai nousevan koolonin alueella.

– Mikroskooppinen koliitti

– Autoimmuunihepatiitti

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Crohnin tauti

Remission saavuttaminen

Suositusannos on kolme kapselia aamuisin tai yksi kapseli (3 mg budesonidia) kolmesti vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla, vastaten 9 mg kokonaisvuorokausiannosta), jos se sopii potilaalle paremmin.

Hoidon kesto

Aktiivisen Crohnin taudin hoito saa kestää enimmillään 8 viikkoa.

Mikroskooppinen koliitti

Remission saavuttaminen

Suositusannos on kolme kapselia aamuisin (9 mg budesonidia vuorokaudessa).

Remission ylläpito

Ylläpito hoidon saa aloittaa vain potilaille, joilla mikroskooppisen koliitin oireet palaavat tiheästi onnistuneen induktiohoidon jälkeen. Potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan hoito-ohjelmaksi voidaan valita joko kaksi kapselia kerran vuorokaudessa aamuisin (6 mg budesonidia) tai hoito, jossa annetaan joka toinen päivä kaksi kapselia kerran vuorokaudessa aamuisin ja joka toinen päivä yksi kapseli kerran vuorokaudessa aamuisin (tällöin hoito vastaa keskimäärin 4,5 mg budesonidia/vrk). Potilailla on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

Hoidon kesto

Aktiivisen mikroskooppisen koliitin hoito saa kestää enimmillään 8 viikkoa. Ylläpito hoidossa hoidon tehoa on arvioitava säännöllisesti, jotta voidaan saada selville, onko hoidon jatkaminen tarpeen. Tämä on tehtävä viimeistään 12 kuukautta ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen. Ylläpito hoitoa ei pidä jatkaa yli 12 kuukautta, ellei potilaalle koituvia hyötyjä arvioida riskejä suuremmiksi.

Autoimmunihepatiitti

Remission saavuttaminen

Remission saavuttamiseen (koholla olevien laboratorioarvojen normalisoimiseen) suositusannos on yksi kapseli (3 mg budesonidia) kolmesti vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla, vastaten 9 mg kokonaisvuorokausiannosta).

Remission ylläpito

Kun remissio on saavutettu, suositusannos on yksi kapseli (3 mg budesonidia) kahdesti vuorokaudessa (yksi kapseli aamulla ja yksi illalla, vastaten 6 mg kokonaisvuorokausiannosta).

Jos ALAT ja/tai ASAT -transaminaasiarvot nousevat ylläpito hoidon aikana, annos on suurennettava 3 kapseliin vuorokaudessa (vastaten 9 mg kokonaisvuorokausiannosta) remission saavuttaminen -kohdan mukaisesti.

Jos potilas sietää atsatiopriinia, sitä on käytettävä samanaikaisesti budesonidihoidon kanssa sekä remission saavuttamis- että ylläpito vaiheessa.

Hoidon kesto

Remission saavuttamiseksi käytetään 9 mg kokonaisvuorokausiannosta, kunnes remissio on saavutettu.

Tämän jälkeen käytetään ylläpito hoitona budesonidin 6 mg kokonaisvuorokausiannosta.

Autoimmunihepatiitissa remission ylläpito hoitoa on jatkettava vähintään 24 kuukauden ajan. Hoito voidaan lopettaa vain, jos potilas on jatkuvasti biokemiallisessa remissiossa ja jos maksakoepalassa ei havaita tulehduksen merkkejä.

Hoidon lopettaminen

Budenofalk 3 mg -hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti vaan vähitellen annosta pienentäen. On suositeltavaa pienentää annos vähitellen 2 viikon kuluessa.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaat lapset

Budenofalk 3 mg -valmistetta ei saa määrätä alle 12-vuotiaille lapsille, koska valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi kokemusta ja koska lisämunaistoiminnan lamaantumisen riski saattaa olla suurentunut näillä potilailla.

12–18-vuotiaat nuoret

Budenofalk 3 mg -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12–18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Crohnin tautia tai autoimmunihepatiittia sairastavien nuorten (12–18-vuotiaiden) hoidosta tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Enterorakeita sisältävät kapselit otetaan noin puoli tuntia ennen ateriaa ja niellään kokonaisina runsaan nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

Budenofalk 3 mg -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budenofalk 3 mg -valmistetta käytettäessä systeeminen steroidipitoisuus on pienempi kuin tavanomaisella suun kautta otettavalla glukokortikoidihoidolla. Jos potilas siirtyy Budenofalk-hoitoon jostakin toisesta glukokortikoidihoidosta, systeemisen steroidipitoisuuden pieneminen voi aiheuttaa oireita.

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

Tämä lääke ei sovi potilaille, joilla Crohnin tauti on maha-suolikanavan yläosassa.

Yhdisteen valikoivan paikallisen vaikutustavan vuoksi valmisteella ei odoteta olevan suotuisaa vaikutusta silloin, kun potilaalla on suolenulkoisia oireita (esim. silmissä, ihossa tai nivelissä).

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään pitkäaikaisesti suurina annoksina. Näitä vaikutuksia voivat olla esim. Cushingin oireyhtymä, lisämunaistoiminnan lamaantuminen, kasvun hidastuminen, luuntiheyden pieneminen, 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 aihetta 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 riipeästi 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 kirroosista 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 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-lisämunua isakselin (HPA-akselin) toimintaa ja heikentää vastetta stressiin. Systeemisen glukokortikoidilisan käyttö on suositeltavaa, jos potilas leikataan tai joutuu muuhun stressitilanteeseen.

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

Budenofalk 3 mg -kapselit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltasin puutos tai täydellinen laktaasinpuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Autoimmuunihepatiitissa seerumin transaminaasipitoisuudet (ALAT, ASAT) on määritettävä säännöllisin väliajoin, jotta budesonidiannosta voidaan muuttaa asianmukaisesti. Ensimmäisen hoitokuukauden aikana transaminaasipitoisuudet on määritettävä kahden viikon välein, ja tämän jälkeen väli voi olla enimmillään 3 kk.

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. Samanaikaista budesonidin käyttöä on vältettävä.

- *CYP3A4:n induktorit*

CYP3A4:n induktorit, kuten karbamatsepiini ja rifampisiini, saattavat pienentää sekä systeemistä budesonidialtistusta että suolen limakalvon paikallista budesonidialtistusta. Budesonidiannosta on ehkä muutettava.

- *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 glukokortikoidipitoisuuden suurenemista ja glukokortikoidien vaikutusten tehostumista on ilmoitettu naisilla, jotka käyttivät myös estrogeenia tai ehkäisytabletteja. Pieniannoksia yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä kyseistä ilmiötä ei kuitenkaan ole havaittu.

Kun simetidiiniä käytetään suositusannoksina samanaikaisesti budesonidin kanssa, se vaikuttaa hiukan budesonidin farmakokinetiikkaan. Vaikutus ei kuitenkaan ole merkitsevä. Omepratsoli ei vaikuta budesonidin farmakokinetiikkaan.

Steroideja sitovat yhdisteet

Mahdollisia yhteisvaikutuksia steroideja sitovien synteettisten resiniin, esim. kolestyramiiniin, ja antasidien kanssa ei teoriassa voida sulkea pois. Jos näitä lääkkeitä otetaan yhdessä Budenofalk 3 mg -valmisteen kanssa, yhteisvaikutuksena voi esiintyä budesonidin vaikutuksen heikkenemistä. Näin ollen näitä valmisteita ei saa ottaa samaan aikaan, vaan välillä on pidettävä vähintään kahden tunnin tauko.

Koska budesonidihoito voi johtaa lisämunaistoiminnan 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 3mg -valmisteella 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 3 mg -valmistetta kuin inhaloitavaa budesonidia. Budesonidin ja muiden glukokortikoidien käytön eläinten tiineyden aikana on 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 3 mg -valmiste 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 yleisyysluokkia:

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	MedDRA-luokituksen mukainen yleisyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	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
<i>Silmät</i>	Harvinainen	Glaukooma, kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	Ylävatsavaivat, vatsakipu
	Melko harvinainen	Maha- tai pohjukaissuolihaava
	Harvinainen	Haimatulehdus
	Hyvin harvinainen	Ummetus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen	Infektioriskin suureneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen	Lihaskipu, nivelkipu, lihasheikkous ja lihasten nykiminen, osteoporoosi
	Harvinainen	Luunekroosi
<i>Hermosto</i>	Yleinen	Päänsärky
	Hyvin harvinainen	Nuorilla idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio, myös papillaturvotus
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Yleinen	Masennus, ärtyisyys, euforia
	Melko harvinainen	Psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistus
	Harvinainen	Aggressio
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen	Allerginen eksanteema, petekiat, haavojen hidas paraneminen, kosketusihottuma
	Harvinainen	Mustelmat
<i>Verisuonisto</i>	Hyvin harvinainen	Tromboosiriskin suureneminen, vaskuliitti (vieroitusoireita pitkäaikaishoidon jälkeen)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin harvinainen	Väsytys, huonovointisuus

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

Silloin tällöin saattaa esiintyä systeemisille glukokortikoideille tyypillisiä haittatapahtumia. Nämä haittatapahtumat riippuvat annostuksesta, hoidon kestosta, muun glukokortikoidihoidon samanaikaisesta tai aiemmasta käytöstä ja yksilöllisestä herkkyydestä.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että glukokortikoideihin liittyviä haittatapahtumia esiintyy Budenofalkin peroraalisen käytön aikana harvemmin kuin vastaavilla annoksilla toteutetun peroraalisen prednisolonihoidon aikana.

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

Kliinisissä tutkimuksissa pediatriisilla potilailla todetut haittavaikutukset

Crohnin tauti:

Kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin 82 Crohnin tautia sairastavalle lapselle ja nuorelle, Budenofalk 3 mg -kapselien yleisimmät haittavaikutukset olivat lisämunaistoiminnan lamaantuminen ja päänsärky. Tutkimuksissa raportoitiin glukokortikoidien tyypillisiä haittavaikutuksia ja muita harvinaisia haittavaikutuksia, kuten huimausta, pahoinvointia, oksentelua ja hyperakusaa (ks. myös kohta 5.1).

Autoimmunihepatiitti:

Autoimmunihepatiittia koskeneen kliinisen tutkimuksen turvallisuustietojen mukaan yhteensä 42 lapsen ja nuoren alaryhmässä raportoidut haittavaikutukset eivät olleet erilaisia eivätkä yleisempiä kuin tutkimuksen aikuispopulaatiossa (ks. myös kohta 5.1).

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

Budesonidin yliannostustapauksia ei toistaiseksi ole todettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia Crohnin taudin hoidossa ei tunneta täysin. Kliinisen farmakologian tutkimusten ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat vahvasti siihen, että Budenofalk 3 mg -kapselien vaikutus perustuu lähinnä valmisteen paikalliseen vaikutukseen suolessa. Budesonidi on glukokortikoidi, jolla on voimakas paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus. Systeemisesti vaikuttavaa glukokortikoidihoitoa kliinisesti vastaavilla annoksilla budesonidi lamaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakselin toimintaa merkittävästi vähemmän kuin systeeminen hoito ja vaikuttaa vähemmän tulehdusmerkkiaineisiin.

Budenofalk 3 mg -kapselit vaikuttavat annosriippuvaisesti plasman kortisolipitoisuuteen. Tämä pitoisuus on budesonidin suositusannoksella (3 x 3 mg/vrk) merkittävästi pienempi kuin käytettäessä systeemisiä glukokortikoideja kliinisesti vastaavina vaikuttavina annoksina.

Kliininen teho ja turvallisuus

Crohnin tauti

Crohnin tautia sairastaville aikuispotilaille tehty kliininen tutkimus

Budesonidin tehoa ileumin loppuosassa ja/tai nousevan koloonin osassa ilmenevään lievään tai keskivaikeaan Crohnin tautiin (200 < CDAI < 400) on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa molempien hoitoryhmien potilaat saivat vaikuttavan aineen lisäksi lumelääkettä (double-dummy-asetelma): toinen ryhmä sai budesonidia 9 mg/vrk kerta-annoksena ja toinen ryhmä 9 mg jaettuna kolmeen osa-annokseen (3 mg x 3/vrk). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin remissio (CDAI < 150) viikolla 8.

Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 471 potilasta (full analysis set, FAS) ja protokollan mukaisessa analyysissä (per protocol, PP) 439 potilasta. Kummankaan hoitoryhmän lähtöarvoissa ei ollut merkityksellisiä eroja. Konfirmatorisessa analyysissä remissiossa oli 71,3 % potilaista ryhmässä, joka sai budesonidia 9 mg/vrk kerta-annoksena, ja 75,1 % ryhmässä, joka sai sitä 3 mg x 3/vrk (p: 0,01975). Tuloksen mukaan 9 mg/vrk budesonidia kerta-annoksena on yhtä tehokas kuin 3 mg x 3/vrk.

Vakavia lääkkeeseen liittyneitä haittatapahtumia ei ilmoitettu.

Kliiniset Crohnin tautia koskeneet tutkimukset pediatriisilla potilailla

Kahteen satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimukseen Budenofalk 3 mg -kapseleilla osallistui 8–19-vuotiaita potilaita, joilla oli aktiivisuudeltaan lievä tai kohtalainen Crohnin tauti (PCDAI-indeksillä eli lasten Crohnin taudin aktiivisuusindeksillä 12,5–40) ileiittinä, ileokoliittina tai koloonin alueelle rajoittuneena.

Yhdessä tutkimuksessa yhteensä 33 potilasta sai joko 9 mg budesonidia vuorokaudessa (3 mg x 3) 8 viikon ajan, minkä jälkeen viikolla 9 annettiin 6 mg budesonidia vuorokaudessa ja viikolla 10 taas 3 mg budesonidia vuorokaudessa, tai prednisonia (40 mg/vrk kahden viikon ajan, minkä jälkeen annosta pienennettiin vähitellen 5 mg viikossa nollaan asti). Remission (PCDAI ≤ 10) saavutti budesonidiryhmässä 9/19 (47,3 %, sekä viikolla 4 että 12) ja prednisoniryhmässä 8/14 viikolla 4 (57,1 %) ja 7/14 viikolla 12 (50 %).

Toisessa tutkimuksessa, johon osallistui 70 Crohnin tautia sairastavaa lasta, verrattiin kahta budesonidiannostusta: Ryhmän 1 potilaat saivat budesonidia 9 mg/vrk (3 mg x 3) 7 viikon ajan ja tämän jälkeen vielä 3 viikon ajan 6 mg/vrk (3 mg x 2). Ryhmässä 2 potilaat saivat budesonidia 12 mg/vrk (3 mg x 3 ja 3 mg x 1) neljän viikon ajan, tämän jälkeen 3 viikon ajan 9 mg/vrk (3 mg x 3) ja vielä 3 viikon ajan 6 mg/vrk (3 mg x 2). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli PCDAI-pisteiden keskimääräinen pieneminen viikon 7 kohdalla. PCDAI-pisteet pienivät merkittävässä määrin molemmissa hoitoryhmissä. Pisteet pienivät enemmän ryhmässä 2, mutta ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Toissijaiset tehon päätetapahtumat: Ryhmässä 1 tilanne parani (määritelmä: PCDAI-pisteiden pieneminen ≥ 10 pisteellä) 51,4 %:lla ja ryhmässä 2 74,3 %:lla (ei merkittävä). Remission (PCDAI ≤ 12,5) saavutti 42,9 % ryhmästä 1 ja 65,7 % ryhmästä 2 (ei merkittävä).

Mikroskooppinen koliitti

Kliiniset tutkimukset remission saavuttamisesta kollageenikoliitissa

Budesonidin tehoa ja turvallisuutta kollageenikoliitin remission saavuttamiseksi arvioitiin kahdessa prospektiivisessä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli aktiivinen kollageenikoliitti.

Yhdessä näistä tutkimuksista potilaat satunnaistettiin siten, että 30 potilasta sai hoitona 9 mg budesonidia vuorokaudessa, 25 potilasta sai hoitona 3 g mesalatsiinia vuorokaudessa, ja 37:lle potilaalle annettiin lumelääkettä. Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus. Kliiniseksi remissioksi määriteltiin ≤ 3 ulostuskertaa vuorokaudessa. Budesonidihoidon saaneista potilaista 80 %, mesalatsiinihoitoa saaneista potilaista 44 % ja lumelääkeryhmän potilaista 59,5 % saavutti ensisijaisen

päätetapahtuman (budesonidi vs. lumelääke = 0,072). Kliinisen remission toisessa määritelmässä otetaan huomioon myös ulosteiden koostumus, toisin sanoen keskimäärin < 3 ulostuskertaa vuorokaudessa ja keskimäärin < 1 kerralla vuorokaudessa vetisiä ulosteita viimeisten 7 vuorokauden aikana ennen tutkimuslääkkeen viimeistä antokertaa. Tämän määritelmän mukaan 80 % budesonidiryhmän potilaista, 32,0 % mesalatsiiniryhmän potilaista ja 37,8 % lumelääkeryhmän potilaista saavutti remission (budesonidi vs. lumelääke: $p < 0,0006$). Budesonidi oli turvallinen ja hyvin siedetty. Budesonidihoitoa saaneiden ryhmässä ilmenneistä haittavaikutuksista mitään ei katsottu lääkkeeseen liittyviksi. Toisessa tutkimuksessa 14 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitona 9 mg budesonidia vuorokaudessa ja 14 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli kliininen remissio, jonka määritelmänä oli taudin aktiivisuuden aleneminen ≥ 50 prosentilla lähtötilanteesta. Kliininen taudin aktiivisuus määriteltiin ulostuskertojen määränä viimeisten 7 vuorokauden aikana. 57,1 % budesonidiryhmän potilaista ja 21,4 % lumelääkeryhmän potilaista saavutti kliinisen vasteen ($p = 0,05$). Budesonidi oli turvallinen ja hyvin siedetty. Budesonidiryhmässä ei ilmennyt yhtään vakavaa lääkkeen haittavaikutusta.

Kliininen tutkimus remission ylläpidosta kollageenikoliitissa

Budesonidin kliinistä tehoa ja turvallisuutta kollageenikoliitin remission ylläpitämiseksi arvioitiin yhdessä prospektiivisessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli rauhallinen kollageenikoliitti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat kliinisessä remissiossa 52 viikon aikana. Remissio määriteltiin seuraavasti: keskimäärin < 3 ulostuskertaa/vrk, joista keskimäärin < 1 kerralla/vrk vetisiä ulosteita viimeistä vastaanottokäyntiä edeltävän viikon aikana, eikä relapsia 1 vuoden hoitajakson aikana. Relapsi määriteltiin seuraavasti: edeltävän viikon aikana keskimäärin ≥ 3 ulostuskertaa/vrk, joista keskimäärin ≥ 1 kerralla/vrk vetisiä ulosteita.

92 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kaksoissokkoviheessä (44 potilasta sai budesonidia, 48 lumelääkettä) ja he ottivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä (full analysis set, FAS). Potilaille annettiin vuoropäivinä 6 mg budesonidia/vrk ja 3 mg budesonidia/vrk (vastaten keskimäärin 4,5 mg budesonidia vuorokaudessa). Loppuanalysissa budesonidiryhmän potilaista merkitsevästi useampi (61,4 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman verrattuna lumeryhmän potilaisiin (16,7 %), mikä osoittaa, että budesonidi oli parempi kuin lumelääke ($p < 0,001$).

Kliiniset tutkimukset remission saavuttamisesta lymfosyyttikoliitissa

Budesonidin kliinistä tehoa ja turvallisuutta remission saavuttamiseksi lymfosyyttikoliitissa arvioitiin prospektiivisessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoislumetekniikalla toteutetussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli aktiivinen lymfosyyttikoliitti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen remission osuus. Kliinisen remission määritelmänä oli enintään 21 ulostuskertaa, joista korkeintaan kuudessa (6) esiintyi vetisiä ulosteita, viimeistä vastaanottokäyntiä edeltäneiden 7 vuorokauden aikana.

57 potilasta satunnaistettiin (19 potilasta jokaisen ryhmään: budesonidiryhmään, mesalatsiiniryhmään ja lumelääkeryhmään) ja jokainen otti ainakin yhden annoksen tutkimuslääkettä (budesonidi: 9 mg kerran vuorokaudessa; mesalatsiini: 3 g kerran vuorokaudessa). Hoidon kesto oli 8 viikkoa.

Konfirmatorisessa analyysissa budesonidiryhmän potilaista merkitsevästi suurempi osuus (78,9 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (42,1%), mikä osoittaa budesonidin olevan parempi kuin lumelääke ($p = 0,010$). Mesalatsiiniryhmän potilaista 63,2 % saavutti remission ($p = 0,097$).

Autoimmuunihepatiitti

Aikuisille autoimmuunihepatiittipotilaille tehty kliininen tutkimus

Prospektiivisessa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa hoidettiin 207 autoimmuunihepatiittipotilasta, joilla ei ollut kirroosia, joko budesonidin 9 mg/vrk aloitusannoksilla ($n=102$) enimmillään 6 kk ajan tai 40 mg/vrk prednisoniannoksilla (pienennettiin vähitellen tasolle 10 mg/vrk, $n=105$). Kun potilas saavutti biokemiallisen remission, budesonidiannos pienennettiin tasolle 6 mg/vrk. Potilaat käyttivät myös 1–2 mg/kg/vrk atsatiopriinia koko tutkimuksen ajan. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli täydellinen biokemiallinen remissio (normaalit seerumin ASAT- ja ALAT-

pitoisuudet) ilman ennalta määriteltyjä steroideille tyypillisiä haittavaikutuksia 6 kk kohdalla. 47 % budesonidiryhmästä ja 18 % prednisoniryhmästä saavutti tämän ensisijaisen päätetapahtuman ($p < 0,001$). Toissijaisten tehomuuttujien suhteen täydellisen biokemiallisen remission 6 kk kohdalla saavutti 60 % budesonidiryhmästä ja 39 % prednisoniryhmästä ($p = 0,001$). 72 %:lla budesonidiryhmästä ja 47 %:lla prednisoniryhmästä ei ollut steroideille tyypillisiä haittavaikutuksia ($p < 0,001$). IgG- ja gammaglobuliinipitoisuuksien keskimääräisessä pienenemisessä ja niiden potilaiden osuuden pienenemisessä, joilla IgG- ja gammaglobuliinipitoisuudet olivat koholla, ei ollut eroja hoitoryhmien välillä. Kontrolloidun, kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen kaikille potilaille tarjottiin avointa 6 kuukauden jatkohoitoa. Yhteensä 176 potilasta jatkoi tutkimuksen avoimeen vaiheeseen, jolloin hoitona oli 6 mg/vrk budesonidia ja 1–2 mg/kg/vrk atsatiopriinia. Biokemiallisen remission saavuttaneiden osuus ja täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus (ei tilastollisesti merkitsevä) pysyi suurempana ryhmässä, jonka potilaat olivat alun perin saaneet budesonidia (täydellinen vaste 60 %:lla ja biokemiallinen remissio 68,2 %:lla avoimen vaiheen lopussa) verrattuna niihin, jotka olivat alun perin saaneet prednisonia (täydellinen vaste 49 %:lla ja biokemiallinen remissio 50,6 %:lla avoimen vaiheen lopussa).

Pediatriksille autoimmunihepatiittipotilaille tehty kliininen tutkimus

Edellä mainitussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin budesonidin tehoa ja turvallisuutta myös 46:n iältään 9–18-vuotiaan lapsen ja nuoren (11 poikaa ja 35 tyttöä) alaryhmässä. 19 lasta ja nuorta sai budesonidia ja 27 aktiivista vertailuvalmistetta (prednisonia) remission saavuttamiseksi. Budesonidin vuorokausiannos oli 9 mg. 6 kk kestäneen tutkimuksen jälkeen 42 lasta ja nuorta jatkoi budesonidihoitoa vielä 6 kk ajan avoimen jatkovaiheen puitteissa.

Täydellisen vasteen (määritelmänä biokemiallinen vaste eli maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) normalisoituminen ja steroideille tyypillisten haittavaikutusten puute) saavuttaneiden osuus oli huomattavasti pienempi \leq 18-vuotiaiden potilaiden kuin aikuisten joukossa. Hoitoryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa. 6 kk kestäneen budesonidijatkohoidon jälkeen täydellisten vasteen saavuttaneiden lasten ja nuorten osuus oli edelleen hiukan pienempi kuin aikuisten joukossa, mutta tässä vaiheessa ikäryhmien välinen ero oli paljon pienempi. Koko ajan budesonidia saaneiden ja alun perin prednisonia saaneiden välillä ei ollut merkitsevää eroa täydellisen vasteen saavuttaneiden osuudessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Budenofalk 3 mg -kapselit sisältävät mahanesteen kestäviä enteropäällysteisiä rakeita, joista vaikuttava aine alkaa vapautua 2–3 tunnin viiveellä. Sekä terveiden koehenkilöiden että Crohnin tautia sairastavien plasmassa budesonidin maksimipitoisuus (keskimäärin 1–2 ng/ml) saavutettiin noin 5 tunnin kuluttua yksittäisen ennen ateriala otetun Budenofalk 3 mg -annoksen jälkeen. Vaikuttavaa ainetta vapautuu siis eniten ileumin loppuosassa ja umpisuolessa eli Crohnin taudin pääasiallisella tulehdusalueella.

Ileostomiapotilaissa budesonidin vapautuminen Budenofalk 3 mg -kapseleista on samaa luokkaa kuin terveissä henkilöissä ja Crohnin tautia sairastavissa. Ileostomiapotilaista noin 30–40 % vapautuneesta budesonidista havaittiin ileumsäiliössä, mikä viittaa siihen, että suuri osa Budenofalk 3 mg -valmisteesta vapautuneesta budesonidista kulkeutuu normaalisti kooloniin.

Samanaikainen ruokailu voi viivästyttää rakeiden vapautumista mahalaukussa 2–3 tuntia, jolloin kokonaisviive on noin 4–6 tuntia imeytymisnopeuden kuitenkin muuttumatta.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi 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. Systeeminen hyötyosuus on sekä terveissä koehenkilöissä että tyhjään mahaan lääkkeen ottaneissa Crohnin tautia sairastavissa noin 9–13 %. Budesonidin HPLC-nestekromatografiamenetelmällä mitattu puhdistuma on noin 10–15 l/min.

Erityisryhmät

Maksasairaudet:

Budesonidi metaboloituu merkittävässä määrin maksassa. Systeeminen budesonidialtistus voi olla suurentunut maksan vajaatoiminnassa budesonidin CYP3A4-välitteisen metabolian heikkenemisen takia. Vaikutus riippuu maksasairauden tyypistä ja vaikeusasteesta.

Pediatriset potilaat:

Budesonidin farmakokinetiikkaa arvioitiin 12 lapsella ja nuorella (5–15-vuotiaita), joilla oli Crohnin tauti. Toistuvien budesonidiannosten (3 x 3 mg budesonidia viikon ajan) jälkeen budesonidin keskimääräinen AUC-arvo antovälin aikana oli noin 7 ng h/ml ja C_{max} noin 2 ng/ml. Suun kautta otetun budesonidin (3 mg kerta-annos) jakautuminen oli lasten ja nuorten elimistössä samanlaista kuin aikuisissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia, subkroonista ja kroonista toksisuutta koskeneissa prekliinisissä budesoniditutkimuksissa havaittiin kateenkorvan ja lisämunuaiskuoren atrofiaa ja etenkin lymfosyyttien määrän vähenemistä. Nämä vaikutukset olivat samaa luokkaa kuin muilla glukokortikoideilla tai niitä heikompia. Kuten kaikkien glukokortikoidien käytön yhteydessä, annoksesta ja hoidon kestosta sekä sairaudesta riippuen, 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, astrozytoomien (urotsotissa) ja nisäkasvainten (naarasrotissa) lisääntymistä. Nämä kasvaimet johtuvat todennäköisesti lääkkeen spesifisestä vaikutuksesta steroidireseptoreihin, maksan metaboliakuorman suurentumisesta ja anabolisista vaikutuksista. Myös muilla glukokortikoideilla on havaittu olevan samoja vaikutuksia rottakokeissa, joten kyseessä on luokkavaikutus. Ihmisessä ei ole havaittu tämänkaltaisia 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 glukokortikosteroidien käytön eläinten tiheyden aikana on osoitettu aiheuttavan sikiön kehityspoikkeavuuksia. Ilmiön merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan ole selvitetty (ks. myös kohta 4.6).

Vaikuttava aine, budesonidi, on haitallinen vesieläimille, erityisesti kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi A) (Eudragit RL)

Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B) (Eudragit RS)

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Metakryylihapo–metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)

Metakryylihapo–metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:2) (Eudragit S 100)
Povidoni K25
Puhdistettu vesi*
Sakkarooosi
Talkki
Trietyylisitraatti

* välivaiheessa käytetty apuaine

Kapselin kuori

Musta rautaoksidi (E172)
Erytrosiini (E 127)
Liivate
Puhdistettu vesi
Punainen rautaoksidi (E172)
Natriumlauryylisulfaatti
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Al/PVC/PVDC -lämpipainopakkaus.

Pakkauskoost: 10, 50, 90, 100 tai 120 kapselia. Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa olla haitallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.4.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budenofalk 3 mg enterokapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 3 mg budesonid.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje kapsel innehåller 240 mg sackaros och 12 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård (enterokapsel).

Hård rosa kapsel innehållande vita enterogranulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Crohns sjukdom

Induktion av remission hos patienter med mild till måttlig aktiv Crohns sjukdom i ileum och/eller colon ascendens.

- Mikroskopisk kolit

- Autoimmun hepatit

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Crohns sjukdom

Induktion av remission

Den rekommenderade dosen är tre kapslar på morgonen eller en kapsel (innehållande 3 mg budesonid) tre gånger dagligen (morgon, middag och kväll, motsvarande en total dygnsdos på 9 mg budesonid) om detta är bekvämare för patienten.

Behandlingslängd

Behandlingslängden vid aktiv Crohns sjukdom ska begränsas till 8 veckor.

Mikroskopisk kolit

Induktion av remission

Den rekommenderade dosen är tre kapslar på morgonen (9 mg budesonid dagligen).

Underhåll vid remission

Underhållsbehandling ska endast sättas in hos patienter med ofta återkommande symtom på mikroskopisk kolit efter framgångsrik induktionsbehandling. En doseringsregim med två kapslar en gång dagligen på morgonen (6 mg budesonid) eller två kapslar en gång dagligen på morgonen varannan dag och en kapsel en gång dagligen på morgonen varannan dag (motsvarande en genomsnittlig dygnsdos på 4,5 mg budesonid) kan användas, beroende på patientens individuella behov. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

Behandlingslängd

Behandlingslängden vid aktiv mikroskopisk kolit ska begränsas till 8 veckor. Vid underhållsbehandling ska behandlingseffekten utvärderas regelbundet för att bedöma om fortsatt behandling är nödvändig. Utvärderingen görs senast 12 månader efter insättning av underhållsbehandling. Underhållsbehandling ska endast pågå i mer än 12 månader om nyttan för den enskilda patienten anses överväga riskerna.

Autoimmun hepatit

Induktion av remission

För induktion av remission (normalisering av förhöjda laborativa parametrar) är den rekommenderade dosen en kapsel (innehållande 3 mg budesonid) tre gånger dagligen (morgon, middag och kväll, motsvarande en total dygnsdos på 9 mg budesonid).

Underhåll vid remission

Efter uppnådd remission är den rekommenderade dosen en kapsel (innehållande 3 mg budesonid) två gånger dagligen (en kapsel på morgonen och en kapsel på kvällen motsvarande en total dygnsdos på 6 mg budesonid).

Om transaminaserna ALAT och/eller ASAT ökar under underhållsbehandling bör dosen ökas till 3 kapslar dagligen (motsvarande en total dygnsdos på 9 mg budesonid) som beskrivet för induktion av remission. Hos patienter som tolererar azatioprin bör budesonid kombineras med azatioprin vid behandling för induktion samt underhåll vid remission.

Behandlingslängd

För induktion av remission bör en total dygnsdos på 9 mg ges tills remission uppnås. Därefter, för underhållsbehandling, bör en total dygnsdos på 6 mg budesonid ges. Underhållsbehandling vid remission vid autoimmun hepatit bör fortsätta åtminstone 24 månader. Den kan avslutas endast om biokemisk remission är konstant bibehållen samt om inga tecken på inflammation finns vid leverbiopsi.

Avslut av behandling

Behandling med Budenofalk 3 mg bör inte avbrytas tvärt utan sättas ut gradvis genom reducering av dosen. Gradvis dossänkning över en period på 2 veckor rekommenderas.

Pediatrik population

Barn under 12 års ålder

Budenofalk 3 mg ska inte förskrivas till barn yngre än 12 år eftersom erfarenhet av behandling i denna åldersgrupp är otillräcklig och det finns en möjlig ökad risk för hämmad binjurefunktion hos dessa patienter.

Ungdomar i åldern 12 till 18 år

Säkerhet och effekt för Budenofalk 3 mg för ungdomar i åldern 12-18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för ungdomar (12-18 år) med Crohns sjukdom eller autoimmun hepatit finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Kapslarna, som innehåller enterogranulat, ska tas ungefär en halvtimme före måltid och sväljas hela med riklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

4.3 Kontraindikationer

Budenofalk 3 mg får inte ges till patienter med följande tillstånd:

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

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Budenofalk 3 mg leder till lägre systemiska steroidnivåer än vanlig peroral glukokortikoidbehandling. Vid övergång till behandling med Budenofalk från annan glukokortikoidbehandling kan symtom som har samband med en minskning av de systemiska steroidnivåerna 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.

Detta läkemedel är inte lämpligt för patienter med Crohns sjukdom i övre delen av mag-tarmkanalen.

På grund av den företrädesvis lokala verkningsmekanismen av substansen kan positiva effekter hos patienter som lider av extraintestinala symptom (t.ex. i ögon, hud eller leder) inte förväntas.

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 nogt övervägas. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner, t.ex. septikemi och tuberkulos kan maskeras, och därför nå ett avancerat stadium innan de upptäcks.

Vattkoppor

Vattkoppor skall särskilt beaktas eftersom den här 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 vaccin 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 cirros 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 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 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, 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).

Budenofalk 3 mg kapslar innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos- eller fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption, sukras-isomaltas-brist eller total laktasbrist.

Hos patienter med autoimmun hepatit bör serumnivåer av transaminaser (ALAT, ASAT) utvärderas med regelbundna intervall för lämplig anpassning av budesoniddosen. Under första behandlingsmånaden bör transaminasnivåer utvärderas varannan vecka, därefter åtminstone var tredje månad.

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 perorala lågdos kombinerade p-piller.

Cimetidin i rekommenderade doser i kombination med budesonid har en liten men obetydlig effekt på farmakokinetiken för budesonid. Omeprazol har ingen effekt på farmakokinetiken för budesonid.

Steroidbindande substanser

Teoretiskt kan eventuella interaktioner med steroidbindande syntetiska hartser, t.ex. kolestyramin och antacida, inte uteslutas. Om dessa administreras samtidigt som Budenofalk 3 mg kan sådana interaktioner leda till en minskad effekt av budesonid. Dessa läkemedel bör således inte tas samtidigt, utan med minst två timmars mellanrum.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering under graviditet skall undvikas, om det inte finns tvingande skäl för behandling med Budenofalk 3 mg. 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 3 mg än vid behandling med inhalerat budesonid. Hos dräktiga djur har budesonid och andra glukokortikoider visat sig leda till missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3). Relevansen av detta för människa är inte fastställd.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk (data om utsöndring efter inhalation är tillgänglig). Endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter intag av Budenofalk 3 mg 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
<i>Metabolism och nutrition</i>	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
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Glaukom, katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Dyspepsi, buksmärta
	Mindre vanliga	Gastroduodenalsår
	Sällsynta	Pankreatit
	Mycket sällsynta	Förstoppning
<i>Immunsystemet</i>	Vanliga	Ökad infektionsrisk
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Vanliga	Muskel- och ledvärk, muskelsvaghet, muskelryckningar, osteoporos
	Sällsynta	Osteonekros
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
	Mycket sällsynta	Idiopatisk intrakraniell hypertension hos ungdomar, inklusive papillödem
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	Depression, irritation, eufori
	Mindre vanliga	Psykomotorisk hyperaktivitet, ångest
	Sällsynta	Aggression
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Allergiskt exantem, petekier, fördröjd sår läkning, kontaktdermatit
	Sällsynta	Ekkymos
<i>Blodkärl</i>	Mycket sällsynta	Ökad trombosrisk, vaskulit (utsättningssyndrom efter långvarig behandling)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket sällsynta	Trötthet, olustkänsla

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.

Kliniska studier har visat att frekvensen av glukokortikosteroid-förknippade biverkningar är lägre med peroralt Budenofalk än vid peroral behandling med ekvivalent dosering av prednisolon.

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

Biverkningar vid kliniska studier hos pediatrika patienter

Crohns sjukdom:

Vid kliniska studier med Budenofalk 3 mg kapslar hos 82 barn och ungdomar med Crohns sjukdom var adrenal suppression och huvudvärk de mest frekventa biverkningarna. Biverkningar som är typiska för glukokortikosteroider rapporterades såväl som andra sällsynta reaktioner t.ex. yrsel, illamående, kräkningar och hyperakusi (se även avsnitt 5.1).

Autoimmun hepatit:

I en klinisk studie vid autoimmun hepatit visade säkerhetsdata från en undergrupp av totalt 42 barn och ungdomar att rapporterade biverkningar inte skiljde sig eller förekommer mer frekvent i jämförelse med den vuxna populationen i denna studie (se även avsnitt 5.1).

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

I nuläget finns inga kända fall av överdosering med budesonid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen av budesonid vid behandling av Crohns sjukdom är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar tyder starkt på att verkningsmekanismen av Budenofalk 3 mg kapslar huvudsakligen baseras på en lokal effekt i tarmen. Budesonid är en glukokortikosteroid med en hög lokal antiinflammatorisk effekt. Vid doser som är kliniskt ekvivalenta med systemiskt verkande glukokortikosteroider hämmar budesonid HPA-axeln signifikant mindre och har en svagare effekt på inflammatoriska markörer.

Budenofalk 3 mg kapslar uppvisar en dosberoende påverkan på plasmakortisolnivåerna, som vid den rekommenderade dosen (3 x 3 mg/dag) är signifikant lägre än vid kliniskt ekvivalenta effektiva doser av systemiska glukokortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Crohns sjukdom

Klinisk studie på vuxna patienter med Crohns sjukdom

Budesonids effekt vid mild till måttlig Crohns sjukdom ($200 < \text{CDAI} < 400$) som uppträder i slutet av ileum och/eller i den stigande tjocktarmen har undersökts i en randomiserad dubbelblind studie där patienterna i båda behandlingsgrupperna fick placebo utöver den aktiva substansen (double-dummy design): den ena gruppen fick budesonid 9 mg en gång dagligen och den andra gruppen 9 mg uppdelat på tre deldoser (3 mg x 3/dag). Det primära effektmåttet var andelen patienter i remission ($\text{CDAI} < 150$) vid vecka 8. Totalt ingick 471 patienter i studien (fullständig analysuppsättning, FAS) varav 439 patienter ingick i *per protokoll* (PP) analysen. Det fanns inga relevanta skillnader i patientkaraktäristik vid baseline i de båda behandlingsgrupperna. Den bekräftande analysen visade att 71,3 % av patienterna var i remission i gruppen som fått 9 mg en gång dagligen och 75,1 % i gruppen som fått 3 mg tre gånger dagligen ($p = 0,01975$). Resultatet visar att 9 mg budesonid en gång dagligen är lika effektiv som 3 mg tre gånger dagligen. Inga allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades.

Kliniska studier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Två randomiserade kontrollerade studier med Budenofalk 3 mg kapslar inkluderade patienter i åldern 8 till 19 år med mild till måttlig aktiv Crohns sjukdom (PCDAI [paediatric CD activity index] 12,5-40) med inflammation i ileum, ileocolon eller enbart i colon.

I en studie behandlades totalt 33 patienter med 9 mg budesonid (3 mg tre gånger dagligen) under 8 veckor följt av 6 mg budesonid dagligen under vecka 9 samt med 3 mg budesonid dagligen i vecka 10 eller med prednison (40 mg/dag i två veckor, reducerad till noll i steg om 5 mg/vecka). Remission ($\text{PCDAI} \leq 10$) uppnåddes hos 9/19 (47,3 %) av patienterna i budesonidgruppen (både vid vecka 4 och 12) samt hos 8/14 (57,1 %, vid vecka 4) och 7/14 (50 %, vid vecka 12) av patienterna i prednisongruppen.

I en andra studie som inkluderade 70 barn med Crohns sjukdom jämfördes två doseringsprogram av budesonid: Patienter i grupp 1 behandlades i 7 veckor med 9 mg budesonid/dag (3 mg tre gånger dagligen) följt av 6 mg budesonid/dag (3 mg två gånger dagligen) i ytterligare 3 veckor. I grupp 2 behandlades patienterna i 4 veckor med 12 mg budesonid/dag (3 mg tre gånger dagligen samt 3 mg en gång dagligen) därefter i 3 veckor med 9 mg budesonid/dag (3 mg tre gånger dagligen) följt av 3 veckor med 6 mg budesonid/dag (3 mg två gånger dagligen). Genomsnittlig minskning av PCDAI vid vecka 7 definierades som primär effektmått. En relevant minskning i PCDAI kunde ses i båda behandlingsgrupperna. Minskningen var mer uttalad i grupp 2 men skillnaden mellan grupperna uppnådde inte statistisk signifikans. Sekundära effektmått: Förbättring (definierad som minskad $\text{PCDAI} \geq 10$ poäng) sågs hos 51,4 % av patienterna i grupp 1 samt hos 74,3 % av patienterna i grupp 2 (inte statistiskt signifikant). Remission ($\text{PCDAI} \leq 12,5$) sågs hos 42,9 % av patienterna i grupp 1 mot 65,7 % i grupp 2 (inte statistiskt signifikant).

Mikroskopisk kolit

Kliniska studier av induktion av remission vid kollagen kolit

Effekt och säkerhet för budesonid för induktion av remission vid kollagen kolit utvärderades i två prospektiva dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier av patienter med aktiv kollagen kolit.

I en studie randomiserades 30 patienter till en behandling med 9 mg budesonid per dag, 25 patienter till en behandling med 3 mg mesalazin per dag och 37 till placebo. Den primära effektvariabeln var andel patienter i klinisk remission, definierad som ≤ 3 avföringar per dag. 80 % av patienterna behandlade med budesonid, 44 % av patienterna behandlade med mesalazin och 59,5 % av patienterna i placebogruppen uppnådde det primära effektmåttet (budesonid jämfört med placebo = 0,072). Enligt en annan definition av klinisk remission som även tar hänsyn till konsistensen på avföringen, dvs. i genomsnitt < 3 avföringar per dag och i genomsnitt < 1 vattnig avföring per dag under de senaste 7 dagarna före den sista administreringen av studieläkemedlet uppnådde 80 % av patienterna i budesonidgruppen, 32,0 % av patienterna i mesalazingruppen och 37,8 % av patienterna i placebogruppen remission (budesonid jämfört med placebo:

$p < 0,0006$). Budesonid var säkert och tolererades väl. Inga biverkningar som förekom i budesonidgruppen ansågs vara läkemedelsrelaterade.

I en annan studie randomiserades 14 patienter till en behandling med 9 mg budesonid per dag och 14 patienter randomiserades till placebo. Den primära effektvariabeln var klinisk respons, definierad som ett fall på ≥ 50 % av sjukdomsaktiviteten vid baseline med klinisk sjukdomsaktivitet definierad som antalet avföringar under de senaste 7 dagarna. 57,1 % av patienterna i budesonidgruppen och 21,4 % i placebogruppen uppnådde klinisk respons ($p = 0,05$). Budesonid var säkert och tolererades väl. Inga allvarliga biverkningar förekom i budesonidgruppen.

Klinisk studie av underhåll av remission vid kollagen kolit

Klinisk effekt och säkerhet för budesonid för underhåll av remission vid kollagen kolit utvärderades i en prospektiv dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av patienter med kollagen kolit i remission.

Det primära effektmåttet var andelen patienter i klinisk remission under 52 veckor. Remission definierades som i genomsnitt < 3 avföringar/dag, varav i genomsnitt < 1 vattnig avföring/dag under veckan före den sista besöket och utan något återfall under det året som behandlingen pågick. Återfall definierades som i genomsnitt ≥ 3 avföringar/dag varav i genomsnitt ≥ 1 vattnig avföring/dag under den föregående veckan. 92 patienter randomiserades till behandling i den dubbelblinda fasen (44 budesonid, 48 placebo) och tog minst en dos av studieläkemedlet (fullständig analysuppsättning, FAS). Doseringen var 6 mg budesonid/dag alternerat med 3 mg budesonid/dag (motsvarande en genomsnittlig dygnsdos på 4,5 mg budesonid). I den slutliga analysen uppnådde signifikant fler patienter i budesonidgruppen (61,4 %) jämfört med patienter i placebogruppen (16,7 %) det primära effektmåttet, vilket visar överlägsenhet (superiority) för budesonid över placebo ($p < 0,001$).

Kliniska studier av induktion av remission vid lymfocytär kolit

Klinisk effekt och säkerhet för budesonid för induktion av remission vid lymfocytär kolit utvärderades i en prospektiv, dubbelblind, dubbel-dummy, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av patienter med aktiv lymfocytär kolit.

Det primära effektmåttet var andelen med klinisk remission, definierad som högst 21 avföringar, varav högst 6 vattniga avföringar under de senaste 7 dagarna före det sista besöket.

57 patienter randomiserades (19 patienter vardera i budesonidgruppen, mesalazingruppen respektive placebogruppen) och tog minst en dos av studieläkemedlet (budesonid: 9 mg en gång dagligen; mesalazin: 3 g en gång dagligen). Behandlingstiden var 8 veckor.

I den bekräftande analysen uppnådde signifikant fler patienter i budesonidgruppen (78,9 %) det primära effektmåttet jämfört med patienter i placebogruppen (42,1 %), vilket visar överlägsenhet (superiority) för budesonid över placebo ($p = 0,010$). 63,2 % av patienterna i mesalazingruppen uppnådde remission ($p = 0,097$).

Autoimmun hepatit

Klinisk studie hos vuxna patienter med autoimmun hepatit

I en prospektiv, dubbelblind, randomiserad multicenterstudie behandlades 207 patienter med autoimmun hepatit utan cirros initialt med en daglig dos av 9 mg budesonid ($n = 102$) i upp till 6 månader eller med en daglig dos av 40 mg prednison (gradvis reducerad till 10 mg/dag, $n = 105$). Vid biokemisk remission reducerades budesoniddosen till 6 mg/dag. Patienterna fick även 1-2 mg/kg/dag azatioprin under hela studien. Primär sammansatt endpoint var fullständig biokemisk remission (normala serumnivåer av ASAT och ALAT) utan förekomst av predefinierade steroid-specifika biverkningar vid 6 månader. Denna primära endpoint uppnåddes hos 47 % av patienterna i budesonidgruppen samt hos 18 % av patienterna i prednisongruppen ($p < 0,001$).

Beträffande sekundära effektvariabler uppnådde 60 % av patienterna i budesonidgruppen respektive 39 % av patienterna i prednisongruppen fullständig biokemisk remission vid 6 månader ($p = 0,001$). 72 % av patienterna i budesonidgruppen respektive 47 % av patienterna i prednisongruppen utvecklade inte steroid-specifika biverkningar ($p < 0,001$). Den genomsnittliga minskningen i IgG och gammaglobulinkoncentrationer samt minskning i andel patienter med förhöjda IgG och gammaglobulinkoncentrationer uppvisade ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna.

En öppen uppföljningsbehandling i ytterligare 6 månader erbjöds till alla patienter efter den kontrollerade dubbelblinda fasen. Totalt fortsatte 176 patienter till den öppna uppföljningsstudien och erhöll 6 mg/dag budesonid i kombination med 1-2 mg/kg/dag azatioprin. Andelen patienter med biokemisk remission samt andelen patienter med fullständig respons (inte statistiskt signifikant) var alltså högre i den ursprungliga budesonidgruppen (fullständig respons 60 % och biokemisk remission 68,2 % i slutet av den öppna fasen) än den ursprungliga prednisongruppen (fullständig respons 49 % och biokemisk remission 50,6 % i slutet av den öppna fasen).

Klinisk studie på pediatrika patienter med autoimmun hepatit

Säkerhet och effekt för budesonid hos 46 barn och ungdomar (11 pojkar och 35 flickor) i åldern 9 till 18 år studerades som en undergrupp till ovan nämnda kliniska studie. 19 barn och ungdomar behandlades med budesonid och 27 fick den aktiva kontrollen (prednison) för induktion av remission. Den dagliga dosen av budesonid var 9 mg. Efter 6 månader i studien fortsatte 42 barn och ungdomar till en öppen studie med ytterligare 6 månaders uppföljningsbehandling med budesonid.

Andel complete responders (definierat som biokemiskt svar, dvs. normalisering av lever transaminaser (ASAT, ALAT) och inga steroidspecifika biverkningar) hos patienter ≤ 18 år var betydligt lägre än hos vuxna patienter. Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan behandlingsgrupperna. Efter uppföljningsbehandling med budesonid i ytterligare 6 månader var andelen barn och ungdomar med fullständig respons alltså något lägre jämfört med vuxna patienter, dock var skillnaden mellan åldersgrupperna mycket mindre. Det var ingen signifikant skillnad i andelen complete responders mellan de som ursprungligen behandlats med prednison eller de som kontinuerligt behandlats med budesonid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Budenofalk 3 mg kapslar innehåller magsaftresistent enterogranulat, från vilka den aktiva substansen börjar frisättas med en fördröjning på 2-3 timmar. Hos friska försökspersoner, liksom hos patienter med Crohns sjukdom, uppnåddes en genomsnittlig maximal plasmakoncentration av budesonid på 1-2 ng/ml cirka 5 timmar efter en peroral dos av Budenofalk 3 mg kapslar, tagit som engångsdos före måltid. Den maximala frisättningen av den aktiva substansen sker således i terminala ileum och i caecum, som är det huvudsakliga området för inflammation vid Crohns sjukdom.

Hos ileostomipatienter är frisättningen av budesonid från Budenofalk 3 mg kapslar jämförbar med den hos friska individer och hos patienter med Crohns sjukdom. Hos ileostomipatienter har det visats att cirka 30-40 % av frisatt budesonid återfinns i ileostomipåsen, vilket visar att en väsentlig mängd budesonid från Budenofalk 3 mg transporteras på sedvanligt sätt till colon.

Samtidigt intag av föda kan fördröja tömningen av granulatet från magsäcken med 2-3 timmar, vilket förlänger den fördröjda frisättningen upp till cirka 4-6 timmar utan att absorptionshastigheten förändras.

Distribution

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

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande metabolism i levern (cirka 90 %) till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten av huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 3-4 timmar. Den systemiska tillgängligheten hos friska försökspersoner liksom hos fastande patienter med Crohns sjukdom är cirka 9-13 %. Clearance är cirka 10-15 l/min för budesonid, mätt med HPLC-baserade metoder.

Specifika patientgrupper

Leversjukdomar:

En betydande del av budesonid metaboliseras i levern. Den systemiska exponeringen av budesonid kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av en nedsatt budesonidmetabolism av CYP3A4. Detta är beroende på typ samt svårighetsgrad av leversjukdom.

Pediatrisk population:

Budesonids farmakokinetik utvärderades hos 12 barn och ungdomar med Crohns sjukdom (i åldrarna 5 till 15 år). Efter multipel dosadministrering av budesonid (3 x 3 mg budesonid i en vecka) var genomsnittlig AUC för budesonid under doseringsintervallet ungefär 7 ng h/ml, och C_{max} ungefär 2 ng/ml. Distributionen av peroralt budesonid (3 mg, singel dos) hos barn och ungdomar var liknande som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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.

Gängse studier avseende 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).

Den aktiva substansen budesonid visar en risk för vattenmiljön, särskilt för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Ammoniometakrylatsampolymer (typ A) (Eudragit RL)

Ammoniometakrylatsampolymer (typ B) (Eudragit RS)

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1) (Eudragit L 100)

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2) (Eudragit S 100)

Povidon K25

Renat vatten*

Sackaros

Talk

Trietylцитrat

*intermediärt hjälpämne

Kapselhölje

Svart järnoxid (E 172)

Erytrosin (E 127)

Gelatin

Renat vatten

Röd järnoxid (E 172)

Natriumlaurilsulfat

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvarings anvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

AI/PVC/PVDC blister.

Förpackningsstorlekar: 10, 50, 90, 100 eller 120 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

DR. FALK PHARMA GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16110

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.4.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 14.2.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.07.2021