

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budenofalk 9 mg enterorakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 9 mg budesonidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi annospussi sisältää 828 mg sakkaroosia, 36 mg laktoosimonohydraattia ja 900 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterorakeet

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet ja valkoinen tai vaaleankeltainen, sitruunanmakuinen jauhe, yhteen annospussiin pakattuna.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Remission saavuttaminen \geq 18-vuotiailla aikuispotilailla, joilla on aktiivinen mikroskooppinen koliitti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Crohnin tauti ja mikroskooppinen koliitti

Yli 18-vuotiaat aikuiset

Suosittelava vuorokausiannos on yksi annospussi (sisältää enterorakeita, joissa on 9 mg budesonidia) kerran vuorokaudessa aamuisin, noin puoli tuntia ennen aamiaista.

Pediatriset potilaat

Budenofalk 9 mg enterorakeita ei pidä määrätä lasten eikä nuorten hoitoon, sillä sen käytöstä ei ole riittävästi kokemusta tässä ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilaille ei ole erityisiä annostussuosituksia (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Valmisteen käytöstä tällä potilasryhmällä on vain rajallisesti tietoa, joten spesifisiä annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Yhden annospussin sisältö otetaan ennen aamiaista. Rakeet asetetaan kielen päälle ja niellään kokonaisuina runsaan nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata, jottei niiden enteropäälylyste vaurioidu. Rakeiden ennenaikaisen hajoamisen vaikutuksia lääkeaineen jakautumiseen ei voida ennakoida.

Hoidon kesto

Hoitoa voidaan jatkaa enintään 8 viikon ajan.

Hoidon lopettaminen

Budenofalk 9 mg -enterorakeiden käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti. Hoidon lopussa Budenofalk 9 mg enterorakeiden annosteluväliä on pidennettävä siten, että ne otetaan joka toinen päivä enimmillään kahden viikon ajan. Tämän jälkeen hoito voidaan lopettaa.

4.3 Vasta-aiheet

Budenofalk 9 mg enterorakeita ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budenofalk 9 mg enterorakeita käytettäessä systeeminen steroidipitoisuus on pienempi kuin tavanomaisella suun kautta otettavalla glukokortikoidihoidolla. Jos potilas siirtyy Budenofalk-hoittoon jostakin toisesta glukokortikoidihoidosta, systeemisen steroidipitoisuuden pieneneminen 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 pieneneminen, kaihi, glaukooma ja monenlaiset psykeen/käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).

Infektiot

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

Vesirokko

Vesirokko antaa aiheutta erityiseen huoleen, sillä tämä normaalisti lievä sairaus voi immuunipuutteisilla potilailla johtaa kuolemaan. Jos on epävarmaa, onko potilas sairastanut aiemmin vesirokon, häntä on neuvottava välttämään lähikontaktia vesirokko- ja vyöruusupotilaiden 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:n kuluessa hoidon päättymisestä. Immunoglobuliini annetaan 10 päivän kuluessa vesirokkoaltistuksesta. Jos vesirokkodiagnoosi vahvistuu, sairaus vaatii ripeästi erikoistason hoitoa. Glukokortikoidien käyttöä ei pidä lopettaa, ja annosta on ehkä suurennettava.

Tuuhkarokko

Jos immuunipuutteinen potilas altistuu tuuhkarokolle, 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 annossuosittelujen 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, joita on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Muut

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

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

Budenofalk 9 mg enterorakeet sisältävät laktoosia, sakkaroosia ja sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosi-isomaltasin puutos, täydellinen laktaasinpuutos tai perinnöllinen laktaasinpuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Sydänglykosidit

Kaliumvaje saattaa voimistaa glykosidin vaikutusta.

Salureettiset aineet

Kaliumin erittyminen virtsaan saattaa voimistaa.

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 indusorit

CYP3A4:n indusorit, kuten karbamatsipiini ja rifampisiini, saattavat pienentää sekä systeemistä budesonidialtistusta että suolen limakalvon paikallista budesonidialtistusta. Budesonidiannosta on ehkä muutettava (esim. 3 mg budesonidikapseleita käyttäen).

- 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 affiniteettia 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. Pieniannoksisia 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 resiniinien, esim. kolestyramiinin, ja antasidien kanssa ei teoriassa voida sulkea pois. Jos näitä lääkkeitä otetaan yhdessä Budenofalk 9 mg enterorakeiden 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 budenosidihoito voi johtaa lisämunuaistoiminnan suppressioon, aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoimissa tehtävän ACTH-rasituskokeen tulokset saattavat vääristyä (alhaiset arvot).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hoitoon Budenofalk 9 mg enterorakeet -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 9 mg enterorakeita 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 rintamaitoon (saatavilla olevat tiedot koskevat inhaloitavaa budesonidia). Hoitoannoksina käytettävät Budenofalk 9 mg enterorakeet vaikuttavat imetetävään lapseen todennäköisesti kuitenkin vain vähäisessä määrin. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko budesonidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnissa on käytetty seuraavia yleisyydenluokkia:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

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

| Elinjärjestelmä | MedDRA-luokituksen mukainen yleisyys | Haittavaikutus |
|--|---|---|
| <u>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</u> | Yleinen | Cushingin oireyhtymä: esim. kuukasvot, vartalolihavuus, glukoosinsiedon heikkeneminen, diabetes, hypertensio, natriumin kertyminen elimistöön ja siitä johtuva turvotus, kaliumin eliminaation voimistuminen, lisämunuaiskuoren toiminnan heikkeneminen tai atrofia, punoittavat striat, steroidiakne, sukupuolihormonien erityksen häiriöt (esim. amenorrea, hirsutismi, impotenssi) |
| | Hyvin harvinainen | Kasvun viivästyminen lapsilla |
| <u>Silmät</u> | Harvinainen | Glaukooma, kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4) |
| <u>Ruoansulatus-elimistö</u> | Yleinen | Ylävatsavaivat, vatsakipu |
| | Melko harvinainen | Maha- tai pohjukaissuolihaava |
| | Harvinainen | Haimatulehdus |
| | Hyvin harvinainen | Ummetus |
| <u>Immuunijärjestelmä</u> | Yleinen | Infektioriskin suureneminen |

| | | |
|--|-------------------|--|
| <u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u> | Yleinen | Lihäs- ja nivelkipu, lihasheikkous ja lihasten nykiminen, osteoporoosi |
| | Harvinainen | Luunekroosi |
| <u>Hermosto</u> | Yleinen | Päänsärky |
| | Hyvin harvinainen | Nuorilla idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio, myös papillaturvotus |
| <u>Psyykkiset häiriöt</u> | Yleinen | Masennus, ärtyisyys, euforia |
| | Melko harvinainen | Psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistus |
| | Harvinainen | Aggressio |
| <u>Iho ja ihonalainen kudos</u> | Yleinen | Allerginen eksanteema, petekiat, haavojen hidas paraneminen, kosketushottuma |
| | Harvinainen | Mustelmat |
| <u>Verisuonisto</u> | Hyvin harvinainen | Tromboosiriskin suureneminen, vaskuliitti (vieroitusoireita pitkäaikaishoidon jälkeen) |
| <u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u> | Hyvin harvinainen | Väsymys, 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 herkyydestä.

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

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

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa ei tunneta täysin. Kliinisen farmakologian tutkimusten ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat vahvasti siihen, että Budenofalk-enterorakeiden 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-lisämunuaisakselin toimintaa merkitsevästi vähemmän kuin systeeminen hoito ja vaikuttaa vähemmän tulehdusmerkkiaineisiin.

Budenofalk-enterorakeet vaikuttavat annosriippuvaisesti plasman kortisolipitoisuuteen. Tämä vaikutus on budesonidin suositusannoksella (9 mg/vrk) merkitsevästi pienempi kuin käytettäessä systeemisiä glukokortikoideja kliinisesti vastaavina vaikuttavina annoksina.

Kliininen teho ja turvallisuus

Crohnin tauti

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, kaksoisnaamioituun tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli lievä tai keskivaikea (200 < CDAI [Crohnin taudin aktiivisuusindeksi] < 400) Crohnin tauti ileumin loppuosan ja/tai nousevan koolonin alueella. Tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa otetun 9 mg:n budesonidiannoksen ja kolmesti vuorokaudessa otetun 3 mg:n budesonidiannoksen tehoa.

Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli remissiossa (CDAI < 150) olevien potilaiden osuus viikolla 8. Tutkimukseen otettiin yhteensä 471 potilasta (analysoitava kokonaispopulaatio, FAS), ja heistä 439 soveltui *per protocol*-analyysipopulaatioon (PP). Tutkimuksen kahden hoitoryhmän lähtötilanteen ominaisuuksissa ei ollut oleellisia eroja. Konfirmatorisessa analyysissä todettiin, että remissiossa oli 71,3 % potilaista 9 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 75,1 % potilaista 3 mg kolmesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä (PP); (p = 0,01975). Tämä osoittaa, että kerran vuorokaudessa otettu 9 mg:n budesonidiannos on vertailukelpoinen (non-inferior) kolmesti vuorokaudessa otettuun 3 mg:n budesonidiannokseen nähden.

Lääkkeeseen liittyneitä vakavia haittatapahtumia ei ilmoitettu esiintyneen.

Mikroskooppinen koliitti

Kollageenikoliitin remission saavuttamista koskevat kliiniset tutkimukset

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

Yhdessä näistä tutkimuksista 30 potilasta satunnaistettiin saamaan 9 mg budesonidia vuorokaudessa, 25 potilasta saamaan 3 g mesalatsiinia vuorokaudessa ja 37 saamaan lumelääkettä. Ensisijainen tehon muuttuja oli kliinisessä remissiossa olleiden potilaiden osuus, kun kliiniseksi remissioksi määriteltiin ≤ 3 ulostuskertaa vuorokaudessa. 80 % budesonidilla hoidetuista potilaista, 44 % mesalatsiinilla hoidetuista potilaista ja 59,5 % lumelääkeryhmän potilaista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman (budesonidi vs. lumelääke = 0,072). Toisen kliinisen remission määritelmän mukaan, jossa huomioitiin myös ulosteiden koostumus, t.s. kliininen remissio tarkoitti ulostuskertoja keskimäärin < 3 vuorokaudessa ja vetisiä ulosteita sisältäneitä ulostuskertoja keskimäärin < 1 vuorokaudessa viimeksi kuluneiden 7 vuorokauden aikana ennen tutkimuslääkkeen viimeistä antokertaa, 80 %

budesonidiryhmässä olleista potilaista, 32,0 % mesalatsiiniryhmässä olleista potilaista ja 37,8 % lumelääkeryhmän potilaista saavutti remission (budesonidi vs. lumelääke: $p < 0,0006$). Budesonidi oli turvallinen ja hyvin siedetty. Budesonidiryhmässä havaituista haittavaikutuksista yhdenkään ei katsottu olevan lääkkeeseen liittyvä.

Toisessa tutkimuksessa 14 potilasta satunnaistettiin hoitoon, jossa he saivat 9 mg budesonidia vuorokaudessa, ja 14 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Tehon ensisijainen muuttuja oli kliininen vaste, joka määriteltiin sairauden aktiivisuuden laskuksi ≤ 50 prosenttiin lähtötilanteesta, kun kliininen sairauden aktiivisuus määriteltiin ulostamiskertojen määräksi 7 viimeisen vuorokauden aikana. Budesonidiryhmän potilaista 57,1 % ja lumelääkeryhmän potilaista 21,4 % saavutti kliinisen vasteen ($p = 0,05$). Budesonidi oli turvallinen ja hyvin siedetty. Budesonidiryhmässä ei ilmennyt vakavia lääkkeen haittavaikutuksia.

Lymfosyyttikoliitin remission saavuttamista koskevat kliiniset tutkimukset

Budesonidin kliinistä tehoa ja turvallisuutta lymfosyyttikoliitin remission saavuttamisessa arvioitiin prospektiivisessa, kaksoissokkoutetussa, kaksoisnaamioidussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli aktiivinen lymfosyyttikoliitti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen remission osuus, joksi määriteltiin korkeintaan 21 ulostuskertaa, joista korkeintaan kuudessa (6) ulosteet olivat vetisiä, viimeistä käyntiä edeltäneiden viimeisten 7 vuorokauden aikana.

57 potilasta satunnaistettiin (19 potilasta kuhunkin ryhmään eli budesonidi-, mesalatsiini- ja lumelääkeryhmään) ja he ottivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä (budesonidi: 9 mg kerran vuorokaudessa; mesalatsiini: 3 g kerran vuorokaudessa). Hoito kesti 8 viikkoa.

Konfirmatorisessa analyysissä merkitsevästi suurempi osuus budesonidiryhmän potilaista (78,9 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (42,1 %), mikä osoitti budesonidin paremmuuden lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,010$). Mesalatsiiniryhmän potilaista 63,2 % saavutti kliinisen remission ($p = 0,097$ lumelääkkeeseen verrattuna).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Päälysteen vuoksi vaikuttava aine alkaa vapautua Budenofalk 9 mg enterorakeista 2–3 tunnin viiveellä. Terveillä koehenkilöillä budesonidin maksimipitoisuus plasmassa (keskimäärin 2,2 ng/ml) saavutettiin noin 6 tunnin kuluttua yksittäisen enterorakeina tyhjän mahaan otetun 9 mg oraalisen budesonidiannoksen jälkeen.

Tutkittaessa budesonidienterorakeiden 3 mg kerta-annoksia todettiin, että samanaikainen ruokailu voi viivästyttää rakeiden vapautumista mahalaukussa noin 2–3 tuntia, jolloin kokonaisviive on noin 4–6 tuntia. Imeytymisnopeus ei kuitenkaan muutu.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 3–4 tuntia. Systeeminen hyötyosuus on noin 9–13 % sekä terveillä koehenkilöillä että tyhjän mahaan lääkkeen ottaneilla tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla. Budesonidin puhdistuma on noin 10–15 l/min.

Budesonidi erittyy munuaisteitse vain vähäisissä määrin, jos lainkaan.

Erityisryhmät (maksapotilaat)

Budesonidi metaboloituu merkittävässä määrin maksassa. Maksan vajaatoiminnassa systeeminen budesonidialtistus voi suurentua budesonidin CYP3A4-välitteisen metabolian heikkenemisen takia. Vaikutus riippuu maksasairauden tyypistä ja vaikeusasteesta.

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 tai heikompia kuin muilla glukokortikoideilla. Kuten kaikkien glukokortikoidien käytön yhteydessä, näillä steroidivaikutuksilla voi olla merkitystä myös ihmiselle, annoksesta ja hoidon kestosta sekä sairaudesta riippuen.

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 (urosrotilla) ja nisäkasvainten (naarasrotilla) lisääntymistä. Nämä kasvaimet johtuvat todennäköisesti lääkkeen spesifisestä vaikutuksesta steroidireseptoreihin, maksan metaboliakuorman suurenemisesta ja anabolisista vaikutuksista. Myös muilla glukokortikoideilla on havaittu olevan samoja vaikutuksia rottakokeissa, joten kyseessä on luokkavaikutus tällä eläinlajilla.

Budesonidi ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen. Kuten muidenkin glukokortikoidien, budesonidin on osoitettu aiheuttavan tiineillä eläimillä sikiökuolemia ja sikiön kehityspoikkeavuuksia (pesueiden pienentymistä, sikiöiden kasvuhidastumaa ja luustopoikkeavuuksia). Joidenkin glukokortikoidien on ilmoitettu aiheuttavan suolakihalkiota eläimillä. Löydöksen merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan ole selvitetty (ks. myös kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi A) (Eudragit RL)
Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B) (Eudragit RS)
Sitruunahappo (pH:n säätelyyn)
Laktoosimonohydraatti
Sitruuna-aromi
Magnesiumstearaatti
Metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)
Metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2) (Eudragit S 100)
Povidoni K25
Sukraloosi
Sokerirakeet (sisältävät maissitärkkelystä ja sakkaroosia)
Sorbitoli (E420)
Talkki
Trietyylisitraatti
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyesteri/alumiini/polyeteenifoliopussi.

Pakkauskoot: 15, 20, 30, 50, 60 annospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg Saksa
Puh. +49 (0)761 1514-0

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28000

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budenofalk 9 mg enterogranulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 9 mg budesonid.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje dospåse innehåller 828 mg sackaros, 36 mg laktosmonohydrat och 900 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterogranulat

Vitt till benvittgranulat och vitt till ljusgult pulver med citronsmak i en dospåse.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Induktion av remission hos patienter med aktiv mikroskopisk kolit hos vuxna i åldern ≥ 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Crohns sjukdom och mikroskopisk kolit

Vuxna > 18 år

Den rekommenderade dagsdosen är en dospåse (innehållande enterogranulat med 9 mg budesonid) en gång dagligen på morgonen ungefär en halvtimme före frukost.

Pediatrisk population

Budenofalk 9 mg enterogranulat ska inte förskrivas till barn och ungdomar då erfarenhet av behandling i den här åldersgruppen är otillräcklig.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns inga specifika doseringsrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom informationen är begränsad hos den här patientpopulationen kan ingen specifik doseringsrekommendation ges (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

Innehållet i en dospåse skall tas före frukost. Granulatet skall läggas på tungan och sväljas helt, med mycket vätska (t.ex. ett glas vatten). Granulatet skall inte tuggas eller krossas, detta för att förhindra att enterodrageringen på granulatet går sönder. För tidig sönderdelning påverkar läkemedlets disposition på ett oförutsägbart sätt.

Behandlingens längd

Behandlingens varaktighet skall begränsas till 8 veckor.

Avslut av behandlingen

Behandlingen med Budenofalk 9 mg enterogranulat bör inte avbrytas tvärt. När behandlingen med Budenofalk 9 mg enterogranulat närmar sig slutet skall läkemedlet administreras med förlängda dosintervall, dvs. varannan dag i upp till två veckor. Därefter kan behandlingen avbrytas.

4.3 Kontraindikationer

Budenofalk 9 mg enterogranulat 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 9 mg enterogranulat 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 sår, glaukom, katarakt, arvet 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) ej 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 noga övervägas. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner, t.ex. septikemi och tuberkulos kan maskeras, och således nå ett avancerat stadium innan de upptäcks.

Vattkoppor

Vattkoppor skall särskilt beaktas eftersom den här vanligen lindriga sjukdomen kan vara livshotande hos immunsupprimerade patienter. Patienter utan säkerställd anamnes på vattkoppor skall avrådas från nära kontakt med personer med vattkoppor eller herpes zoster och skall om de exponeras omedelbart kontakta läkare. Om patienten är ett barn måste föräldrarna få ovanstående råd. Exponerade, icke-

immuna patienter som får behandling med systemiska glukokortikoider eller som fått sådan behandling under de föregående tre månaderna måste få passiv immunisering med varicella zoster immunoglobulin. 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 immunglobuliner så snart som möjligt efter exponeringen.

Vacciner

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på erfarenhet från patienter med framskriden primär biliär cirros med levercirros förväntas en ökad systemisk tillgänglighet av budesonid hos alla patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med leversjukdom utan levercirros var dock 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 symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Övriga

Glukokortikoider kan hämma HPA-axeln (hypotalamus, hypofys, binjurebark) och försvaga reaktionen på stress. Hos patienter som skall genomgå en operation eller som är utsatta för annan stress, rekommenderas kompletterande systemisk glukokortikoidbehandling.

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

Budenofalk 9 mg enterogranulat innehåller laktos, sackaros och sorbitol. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos- eller fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption, sukras-isomaltas-brist, total laktasbrist eller medfödd laktasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hjärtglykosider

Effekten av glykosiden kan förstärkas av kaliumbrist.

Saluretika

Kaliumutsöndringen i urin 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 6-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av budesonid (3 mg engångsdos). När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade budesonidkoncentrationerna 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 (med t.ex. budesonid 3 mg kapslar) 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. Om budesonid binder starkare till CYP3A4, kan den konkurrerande substansen öka i plasma och en anpassning/minskning av dosen av denna substans kan bli nödvändig.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av glukokortikoider har rapporterats hos kvinnor som också använder östrogen eller p-piller. Detta har dock inte observerats med lågdos kombinerade p-piller.

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

Teoretisk kan eventuella interaktioner med steroidbindande syntetiska hartser, t.ex. kolestyramin och antacida inte uteslutas. Om dessa administreras samtidigt som Budenofalk 9 mg enterogranulat 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-simulationstest för diagnostisering av hypofyssvikt ge falska svar (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering under graviditet skall undvikas, om det inte finns tvingande skäl för behandling med Budenofalk 9 mg enterogranulat. 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 9 mg enterogranulat 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 fastställt.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjölk (data om utsöndring efter inhalation är tillgänglig). Endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter intag av Budenofalk 9 mg enterogranulat inom det terapeutiska intervallet. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med budesonid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av budesonid på fertiliteten hos människa. Fertiliteten påverkades inte efter behandling med budesonid i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier används för bedömning av biverkningar:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

| | | |
|--|------------------|--|
| <u>Hud och subkutan vävnad</u> | Vanliga | Allergiskt exantem, petekier, fördröjd sårhäkning, kontaktdermatit |
| | Sällsynta | Ekkymos |
| <u>Blodkärl</u> | Mycket sällsynta | Ökad trombosrisk, vaskulit (utsättningssyndrom efter långvarig behandling) |
| <u>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</u> | 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 glukokortikosteroider till lokalt verkande budesonid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

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

Den exakta verkningsmekanismen av budesonid vid behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar tyder starkt på att verkningsmekanismen av Budenofalk enterogranulat 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 enterogranulat uppvisar en dosberoende påverkan på plasmakortisolnivåerna, som vid den rekommenderade dosen (9 mg budesonid/dag) är signifikant lägre än vid kliniskt ekvivalenta effektiva doser av systemiska glukokortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Crohns sjukdom

I en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummystudie på patienter med mild till måttlig Crohns sjukdom ($200 < \text{CDAI} < 400$) som påverkar slutet av ileum och/eller den stigande tjocktarmen jämfördes effekten av 9 mg budesonid en gång dagligen mot behandling med 3 mg budesonid tre gånger dagligen.

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 (PP) ($p = 0,01975$) vilket visar non-inferiority av 9 mg budesonid en gång dagligen mot 3 mg budesonid tre gånger dagligen.

Inga allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades.

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 g mesalazin per dag och 37 till placebo. Den primära effektvariabeln var andelen patienter i klinisk remission, definierad som ≤ 3 avföringar per dag. 80 % av patienterna som behandlades med budesonid, 44 % av patienterna som behandlades 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 senaste 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 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.

Kliniska studier av induktion av remission vid lymfocytär kolit

Klinisk effekt och säkerhet för budesonid vid 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 klinisk remission ($p = 0,097$ jämfört med placebo).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

På grund av den specifika drageringen på Budenofalk 9 mg enterogranulat finns en fördröjning i frisättningen av den aktiva substansen på 2-3 timmar. Hos fastande, friska frivilliga var de genomsnittliga maximala plasmakoncentrationerna för budesonid 2,2 ng/ml cirka 6 timmar efter en peroral engångsdos av 9 mg budesonid enterogranulat.

En studie med en engångsdos av budesonid 3 mg enterogranulat visade att samtidigt intag av föda kan fördröja tömningen av granulaten från magsäcken med cirka 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 omfattande metabolism i levern (cirka 90 %) till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten hos huvudmetaboliterna, 6 β -hydroxibudesonid och 16 α -hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 3-4 timmar. Den systemiska tillgängligheten hos friska frivilliga och hos fastande patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar är cirka 9-13 %. Clearance för budesonid är cirka 10-15 l/min.

Budesonid elimineras bara marginellt, om alls, av njurarna.

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.

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 hos dessa arter.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig leda till fosterdöd och onormal fosterutveckling (mindre kullar, intrauterin tillväxthämning hos fostret och skelettmissbildningar). Vissa glukokortikosteroider har rapporterats orsaka gompalt hos djur. Relevansen av dessa fynd för människa har inte fastställts (se även avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ammoniometakrylatsampolymer (typ A) (Eudragit RL)
Ammoniometakrylatsampolymer (typ B) (Eudragit RS)
Citronsyra (för pH-justering)
Laktosmonohydrat
Citronsmak
Magnesiumstearat
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1) (Eudragit L 100)
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2) (Eudragit S 100)
Povidon K25
Sukralos
Sockerfärer (bestående av majsstärkelse och sackaros)
Sorbitol (E420)
Talk
Trietylcitrat
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåse av polyester/aluminium/polyeten.

Förpackningsstorlekar: 15, 20, 30, 50, 60 dospåsar. 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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Tfn: +49 (0)761 1514-0

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28000

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.3.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.11.2021