

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cortiment 9 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett inneholder 9 mg budesonid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Laktosemonohydrat 50 mg

Inneholder lecitin utvunnet fra soyaolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Hvit til gulhvit, rund, bikonveks, filmdrasjert, gastroresistent tablett, omtrent 9,5 mm i diameter, omtrent 4,7 mm tykk, merket med «MX9» på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Cortiment er indisert hos voksne for:

- induksjon av remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt (UC) hvor behandling med 5-ASA ikke er tilstrekkelig,
- induksjon av remisjon hos pasienter med aktiv mikroskopisk kolitt (MC).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Ulcerøs kolitt og mikroskopisk kolitt:

Anbefalt daglig dose for induksjon av remisjon er én tablett om morgenen i opptil åtte uker.

Når behandlingen avsluttes, kan det være fordelaktig å gradvis redusere dosen (se pkt. 4.4 for detaljer om seponering).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Cortiment hos barn i alderen 0-18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data, og bruk i den pediatriske populasjonen anbefales derfor ikke inntil ytterligere data blir tilgjengelig.

Eldre

Det anbefales ingen spesielle dosejusteringer hos eldre. Erfaring med bruk av Cortiment hos eldre er imidlertid begrenset.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Cortiment ble ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Av den grunn bør forsiktighet utvises ved administrering, og pasientene bør monitoreres.

Administrasjonsmåte

Én tablett med Cortiment tas oralt om morgenen, med eller uten mat. Tabletten bør svelges med et glass vann og må ikke deles, knuses eller tygges ettersom filmdrasjeringen har til hensikt å sikre forlenget frigivelse.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, soyaolje, jordnøttolje (peanøttolje) eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Cortiment skal brukes med forsiktighet hos pasienter med infeksjoner, hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom eller katarakt, hos pasienter med familiær diabetes eller familiær glaukom i anamnesen samt hos pasienter med andre tilstander hvor bruk av glukokortikoider kan gi uønsket effekt.

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Nedsatt leverfunksjon kan påvirke elimineringen av glukokortikoider, deriblant budesonid, og føre til høyere systemisk eksponering. Vær oppmerksom på mulige systemiske bivirkninger. Potensielle systemiske effekter inkluderer glaukom.

Ved seponering kan det være hensiktsmessig å redusere dosen gradvis i samråd med behandlende lege.

Behandling med Cortiment depottabletter resulterer i lavere systemisk steroidnivå enn konvensjonell oral glukokortikoidbehandling. Bytte fra annen steroidbehandling kan resultere i symptomer som skyldes endring i systemisk steroidnivå. Noen pasienter kan føle seg dårlig på en uspesifikk måte under seponeringen, f.eks. smerter i muskler og ledd. En generell utilstrekkelig kortikosteroideffekt bør mistenkes dersom det i sjeldne tilfeller oppstår symptomer som tretthet, hodepine, kvalme og oppkast. I slike tilfeller er det noen ganger nødvendig med en midlertidig økning i dosen av systemiske kortikosteroider.

Ettersom kortikosteroider har kjent immunologisk effekt, vil trolig samtidig administrering av Cortiment redusere immunresponsen på vaksiner.

Samtidig administrering av ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør unngås. Dersom det ikke er mulig, bør tiden mellom behandlingene være så lang som mulig og en reduksjon av Cortiment-dosen bør også vurderes (se også pkt. 4.5). Inntak av signifikante mengder grapefruktjuice (som hemmer CYP3A4-aktivitet primært i tarmmukosa), omtrent fordobler systemisk eksponering av oral budesonid. Som for andre legemidler som primært metaboliseres via CYP3A4, bør regelmessig inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice unngås i forbindelse med administrering av budesonid (andre juicer som appelsin- eller eplejuice hemmer ikke CYP3A4-aktiviteten). Se også pkt. 4.5.

Cortiment depottabletter inneholder lecitin (soyaolje). Dersom pasienter er overfølsomme overfor peanøtter eller soya, bør ikke dette legemidlet brukes.

Cortiment inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Følgende advarsler og forsiktighetsregler er generelt identifisert for kortikosteroider:

- Adrenokortikal suppresjon er observert når pasienter overføres fra systemisk kortikosteroidbehandling med høyere systemisk effekt.
- Suppresjon av betennelses- og immunresponsen øker mottakeligheten for infeksjoner.
- Kortikosteroider kan forårsake suppresjon av HPA-aksen (hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen) og nedsette stressresponsen. Til pasienter som gjennomgår kirurgi eller andre påkjenninger, anbefales tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider.
- Vannkopper og meslinger kan få et alvorligere forløp hos pasienter som bruker orale glukokortikoider. Hos pasienter som ikke har hatt disse sykdommene, bør det utvises spesiell forsiktighet for å unngå smitte. Dersom pasienter er smittet eller mistenkes å være smittet, bør behandlende lege vurdere å redusere eller seponere glukokortikoidbehandlingen.
- Systemiske effekter av steroider kan inntreffe, spesielt ved forskrivning av høye doser over lengre perioder. Slike effekter kan omfatte Cushings syndrom, binyresuppresjon, veksthemming, nedsatt bentetthet, katarakt, glaukom og i sjeldne tilfeller en rekke adferds-/psykiatriske endringer (se pkt. 4.8).
- Det må utvises spesiell forsiktighet ved vurdering av bruk av systemiske kortikosteroider ved pågående eller tidligere alvorlige affektive lidelser hos pasienten selv eller førstegradsslektninger.
- Bytte fra kortikosteroidbehandling med høy systemisk effekt kan noen ganger avdekke allergier, f.eks. rhinitt eller eksem, som tidligere ble kontrollert av det systemiske legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Budesonid metaboliseres primært av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Hemmere av dette enzymet er f.eks. ketokonazol, itrakonazol, HIV-proteasehemmere (inkludert preparater som inneholder kobicistat) og grapefruktjuice. Det forventes at samtidig behandling med CYP3A4-hemmere derfor kan øke systemisk eksponering av budesonid flere ganger (se pkt. 4.4). Også risikoen for systemiske bivirkninger forventes å øke. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Dersom behandlinger kombineres, bør tiden mellom dosering av behandlingene være så lang som mulig, og en reduksjon av budesoniddosen kan også vurderes. Det er lite trolig at budesonid hemmer andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4, ettersom budesonid har lav affinitet til enzymet.

Samtidig behandling med CYP3A4-induktorer slik som karbamazepin, kan redusere budesonideksponeringen, hvilket kan kreve doseøkning.

Interaksjoner mellom kortikosteroider og hjerteglykosider (økt effekt grunnet redusert kaliumnivå) og diuretika (økt eliminering av kalium) kan utgjøre en signifikant fare hos spesielle pasienter.

Økt plasmakonsentrasjon og økt effekt av kortikosteroider er sett hos kvinner som også bruker østrogener og kontraseptive steroider, men slik effekt er ikke observert med budesonid og samtidig inntak av orale kombinerte antikonseptiva i lavere dose.

Selv om det ikke er undersøkt, kan samtidig administrering av kolestyramin og antacida redusere opptaket av budesonid – i likhet med andre legemidler. Slike legemidler bør derfor ikke tas samtidig, men med minst to timers mellomrom.

I anbefalte doser påvirker ikke omeprazol farmakokinetikken til oral budesonid, mens cimetidin gir en svak effekt som ikke er klinisk signifikant.

Ettersom binyrefunksjonen kan være undertrykt, er det mulig at ACTH-stimuleringstest for diagnostisering av hypofyseinsuffisiens kan gi falskt resultat (lave verdier).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data på bruk av inhalert budesonid i eksponerte graviditeter indikerer ingen bivirkninger. Selv om det ikke finnes data på utfallet av graviditeter etter oral administrering, er biotilgjengeligheten etter oral administrering lav. Dyreforsøk med høy eksponering har vist at kortikosteroider er skadelige (se pkt. 5.3). Cortiment bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Budesonid skilles ut i morsmelk.

Vedlikeholdbehandling med inhalert budesonid (200 mikrogram eller 400 mikrogram to ganger daglig) hos astmatiske ammende kvinner, resulterer i ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos diende spedbarn.

I en farmakokinetikkstudie var estimert daglig dose for spebarnet 0,3 % av den daglig maternale dosen for begge dosenivåene, og gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon hos spedbarnet var estimert til 1/600-del av konsentrasjonen målt i maternalt plasma, dersom man antar 100 % oral biotilgjengelighet hos spedbarnet.

Budesonidkonsentrasjonen i plasmaprøver hos spedbarn var i alle tilfellene mindre enn kvantifiseringsgrensen. Basert på data fra inhalert budesonid samt det faktum at budesonid utviser lineære farmakokinetiske egenskaper innenfor terapeutisk doseringsintervall etter inhalert, oral og rektal administrering av terapeutiske budesoniddoser, forventes eksponeringen for det diende spedbarnet å være lav. Disse dataene understøtter fortsatt bruk av budesonid, administrert oralt eller rektalt, under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Cortiment på fertilitet hos menneske. Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos rotte etter behandling med budesonid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier med Cortiment på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring og bruk av maskiner bør det tas i betraktning at svimmelhet og tretthet (fatigue) tidvis kan forekomme (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i kliniske studier med Cortiment er presentert i tabell 1. Bivirkninger rapportert for den terapeutiske klassen er presentert i tabell 2.

I kliniske fase II- og III-studier var forekomsten av uønskede hendelser med Cortiment i anbefalt dose på 9 mg/dag sammenlignbar med placebo. De fleste uønskede hendelsene var av mild til moderat intensitet og av ikke-alvorlig art.

Bivirkninger er rapportert i henhold til følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1 Legemiddelrelaterte bivirkninger rapportert med mer enn ett tilfelle i kliniske studier med Cortiment (N=255)

MedDRA organklasser	Foretrukket betegnelse for bivirkning	
	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Influenza
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukocytose
Psykiatriske lidelser	Insomni	Endret humør
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Øvre abdominale smerter Abdominale smerter Abdominal distensjon Munntørrehet Dyspepsi	Flatulens
Hud- og underhudssykdommer	Akne	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Ryggsmerter Muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Perifert ødem
Undersøkelser	Redusert kortisolnivå i blod	

Tabell 2 Hendelser rapportert for terapeutisk klasse (antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser, lokalt virkende kortikosteroider, budesonid)

MedDRA organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Cushingoide trekk			Vekst-retardasjon hos barn*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi			
Psykiatriske lidelser	Atferds- endringer slik som nervøsitet, insomni og humør- svingninger Depresjon	Psykomotorisk hyperaktivitet Angst	Aggresjon	
Nevrologiske sykdommer		Tremor		

MedDRA organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Øyesykdommer			Katarakt, inkludert subkapsulær katarakt Glaukom Tåkesyn (se pkt. 4.4)	
Hjertesykdommer	Hjertebank			
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi			
Hud- og underhudssykdommer	Hudreaksjoner (urtikaria, eksantem)		Ekkymose	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Menstruelle lidelser			

* Merk at Cortiment ikke er anbefalt til bruk hos barn (se pkt. 4.2)

De fleste bivirkningene listet i denne preparatomtalen, kan også forventes med annen glukokortikoidbehandling.

Bivirkninger som er typiske for systemiske kortikosteroider (f.eks. cushingoide trekk og vekstretardasjon) kan forekomme. Disse bivirkningene avhenger av dose, behandlingsvarighet, samtidig og tidligere inntak av kortikosteroider og individuell følsomhet.

Pediatrisk populasjon

Ingen tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Grunnet den lave systemiske biotilgjengeligheten av Cortiment depottabletter forventes ikke noen akutt klinisk krise selv ved akutt overdose med veldig høye doser. Ved akutt overdose finnes ingen spesifikk antidot. Behandling består av støttende og symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser, lokalt virkende kortikosteroider

ATC-kode: A07E A06

Virkningsmekanisme

Den nøyaktige virkningsmekanismen til budesonid ved behandling av ulcerøs kolitt og mikroskopisk kolitt er ikke fullstendig forstått. Generelt hemmer budesonid flere inflammatoriske prosesser, inkludert cytokinproduksjon, inflammatorisk celleaktivering og ekspresjon av adhesjonsmolekyler på endotel- og epitelceller. Ved doser klinisk ekvivalente til prednisolon, gir budesonid signifikant mindre suppressjon av HPA-aksen og har lavere påvirkning på inflammasjonsmarkører.

Data fra klinisk farmakologi og farmakokinetiske studier indikerer at virkningsmekanismen til Cortiment er basert på en lokal effekt i tarmen.

Farmakodynamiske effekter

Utvidet frisettingsteknologi av MMX karakteriseres ved en multimatriksstruktur dekket av gastroresistent drasjering som oppløses i tarmsystemet ved pH over 7. Når legemidlet administreres beskytter det gastrobeskyttende laget legemiddelformen under transporten gjennom magen og duodenum til nedre del av tarmen. Når det beskyttende laget forsvinner, kommer væsken i tarmen i kontakt med de hydrofile matrikspolymerene som begynner å swelle inntil det dannes en viskøs gel. Væsken som penetrerer gelmatriksen løser opp virkestoffet fra de lipofile matrisene. Budesonid frisettes så i tarmkanalen i kontrollert hastighet gjennom hele tykktarmen (kolon).

Budesonid er et glukokortikoid som anvendes i behandling av inflammatorisk tarmsykdom. Det har topikal antiinflammatorisk virkning, men reduserer ikke kortisolnivået i samme grad som systemiske glukokortikoider.

Klinisk effekt

Ulcerøs kolitt

To randomiserte, kontrollerte kliniske fase III-studier med 1022 voksne pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt er gjennomført. Tohundreogfemtifem (255) pasienter ble behandlet i åtte uker med Cortiment én gang per dag. De inkluderte pasientene var enten behandlingsnaive (42 % ITT) eller behandling med 5-ASA hadde sviktet (58 % ITT). Begge studiene inkluderte en referansearm, henholdsvis mesalazin (Asacol) og budesonid (Entocort), der hensikten var å vise sensitivitet for metoden. Definisjonen av remisjon som ble benyttet i begge studiene, var UCDAI-skår ≤ 1 , med 0 skår for rektalblødning og avføringshyppighet, normal mukosa ("no friability") og ≥ 1 punktreduksjon i endoskopiskår.

Effekt av Cortiment på primære endepunkt:				Statistisk forskjell
Studie	Cortiment remisjon (%)	Placebo remisjon (%)	p	
Studie CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143	
Studie CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047	

us placebo ble oppnådd for Cortiment i begge studiene, og forskjellen versus placebo var henholdsvis 10,4 % og 12,9 %.

5-ASA er førstelinjebehandling ved mild til moderat sykdom. Resultat av hode-mot-hode-sammenligning av Cortiment og 5-ASA er ikke tilgjengelig. Av den grunn er foreløpig ikke Cortiments rolle i den terapeutiske utredningen etablert. Noen pasienter kan ha fordel av startbehandling med Cortiment.

Grunnlag for indikasjonen mikroskopisk kolitt (kollagen kolitt og lymfocytær kolitt) presenteres nedenfor. Dette evidenset kommer fra studier med budesonidpreparatet Entocort. Systemisk tilgjengelighet av Entocort er tilsvarende den for budesonidpreparatet Cortiment (se pkt. 5.2).

Kollagen kolitt

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte induksjonsstudier av seks og åtte ukers varighet undersøkte kliniske og histologiske virkninger av 9 mg budesonid daglig for behandling av kollagen kolitt. I den første studien ble 23 pasienter randomisert til behandling med 9 mg budesonid daglig og 22 pasienter til placebo i seks uker. Klinisk remisjonsrate var signifikant høyere ($p < 0,001$) i budesonidgruppen sammenlignet med placebogruppen (86,9 % vs. 13,6 %). Histologisk forbedring ble observert hos 14 pasienter i budesonidgruppen (60,9 %) og hos én pasient i placebogruppen (4,5 %; $p < 0,001$). I den andre studien ble ti pasienter randomisert til behandling med budesonid i åtte uker (9 mg/dag i fire uker, 6 mg/dag i to uker og 3 mg/dag i to uker) og ti til behandling med placebo. Alle ti som fikk budesonid hadde klinisk respons, sammenlignet med to i placebogruppen ($p < 0,001$). To åpne studier (innkjøringsfase av randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte vedlikeholdsstudier) undersøkte effekten av 9 mg budesonid daglig i seks uker. I den første studien oppnådde 46 pasienter (96 %) klinisk remisjon innen 2-30 (gjennomsnitt 6,4) dager med markant forbedring i avføringskonsistens. I den andre studien var 34 av de 42 pasientene som startet i studien (81 %), i klinisk remisjon (gjennomsnittlig avføringsfrekvens á tre eller færre per dag) etter seks uker.

Lymfocytær kolitt

Grunnlaget for denne indikasjonen er begrenset. Én randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie ble gjennomført med 15 pasienter med lymfocytær kolitt. Elleve pasienter fikk behandling med 9 mg budesonid daglig og fire pasienter fikk placebo i åtte uker. Klinisk respons (definert som minst 50 % forbedring i avføringsfrekvensen) ble sett hos 25 % i placebogruppen sammenlignet med hos 91 % i budesonidgruppen ($p = 0,03$).

Pediatrik populasjon

Cortiment har ikke blitt undersøkt i den pediatrike populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral dosering av vanlig mikronisert substans, ser absorpsjonen ut til å være fullstendig. En stor andel av det ikke-formulerte legemidlet absorberes fra ileum og høyresidig kolon.

Systemisk biotilgjengelighet av budesonid etter en enkeltdose Cortiment depottabletter til friske frivillige ble sammenlignet med Entocorts systemiske biotilgjengelighet, og resultatet var likt, omtrent 10 % – grunnet førstepassasjemetabolisme i lever. Maksimal plasmakonsentrasjon av budesonid er ca. 1,3-1,8 ng/ml og oppnås 13-14 timer etter administrering. Samtidig administrering av Cortiment depottabletter med mat hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjon. Det er vist at det ikke er potensiale for doseakkumulering ved gjentatt dosering.

Distribusjon

Budesonid har høyt distribusjonsvolum (omtrent 3 l/kg). Plasmaproteinbinding ligger gjennomsnittlig på 85-90 %.

Biotransformasjon

Budesonid gjennomgår omfattende biotransformasjon i lever til metabolitter med lav glukokortikoid aktivitet. Glukokortikoidaktiviteten av de største metabolittene, 6-beta-hydroksybudesonid og 16-alfa-hydroksyprednisolon, utgjør mindre enn 1 % av aktiviteten til budesonid. Metabolismen til budesonid medieres primært via CYP3A4, en underfamilie av cytokrom P450.

Eliminasjon

Eliminasjonshastigheten av budesonid er begrenset av absorpsjonen. Budesonid har høy systemisk clearance (omtrent 1,2 l/min).

Pediatrik populasjon

Det finnes verken tilgjengelige data eller erfaring med hensyn på farmakokinetikken til Cortiment i pediatrik populasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En preklinisk toksikologisk og toksikokinetisk sammenfattende studie sammenlignet Cortiment depottabletter med en eksisterende forsinket frigivningsformulering (Entocort 3 mg depotkapsler, AstraZeneca) hos cynomolgusaper. Denne studien viste at Cortiment depottabletter resulterer i forsinket maksimaleksponering og redusert totaleksponering sammenlignet med eksisterende formulering av budesonid, samtidig som de opprettholder lik toksikologisk profil.

Prekliniske data har vist at budesonid gir effekter som – sammenlignet med andre glukokortikoider – er enten mindre alvorlige eller tilsvarende, slik som vektøkning, binyre- og thymusatrofi og effekter på leukocyttall. Disse steroideffektene kan også være relevante hos menneske – som for andre glukokortikosteroider – og kan avhenge av dose og varighet og aktuell sykdom.

Budesonid hadde ingen påvirkning på fertilitet hos rotte. Hos drektige rotter og kaniner, har det blitt vist at budesonid – i likhet med andre glukokortikosteroider – medfører føtal død og abnormaliteter i fosterutviklingen (mindre kullstørrelse, intrauterin føtal vekstretardasjon og skjelettabnormaliteter). For noen glukokortikoider er det rapportert om ganespalte hos dyr. Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke avklart (se også pkt. 4.6).

Et antall *in vitro*- og *in vivo*-tester viste ingen mutagene effekter av budesonid. En svak økning i antall basofile hepatiske foki ble sett i kroniske rottestudier med budesonid, og i karsinogenitetsstudier ble det observert økt forekomst av primære hepatocellulære neoplasmer, astrocytomer (hos hannrotte) og mammatumorer (hos hunnrotte). Disse tumorene skyldes trolig en spesifikk steroidreseptoraktivitet, økt metabolsk belastning og anabole effekter på lever. Dette er effekter som også er kjent fra rottestudier med andre glukokortikosteroider og derfor representerer en klasseeffekt hos denne arten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne:

Stearinsyre (E570)

Lecitin (soya) (E322)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Hydroksypropylcellulose (E463)

Laktosemonohydrat

Silika, kolloidal vannholdig (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering:

Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)

Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:2)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Trietylsitrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i polyamid/aluminium/PVC-blisterpakninger med en gjennomtrykksfolie av aluminium og leveres i en pappeske.

Pakningene inneholder 10, 20, 30, 50, 60 eller 80 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS

Postboks 4445 Nydalen

0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.11.2014

Dato for siste fornyelse: 28.02.2018

10. OPPDATERINGSDATO

25.09.2020