

1. LEGEMIDLETS NAVN

Budesonid Medical Valley 3 mg kapsel med modifisert frisetting, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 3 mg budesonid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 3 mg kapsel inneholder ca. 285 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard

Gelatinkapsel ca. 19 mm, lysegrå opak bunn og mørkt gul opak topp.

Kapselen er fylt med hvite til off-white små kuler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mild til moderat Crohns sykdom lokalisert til ileum og colon ascendens.

Aktiv mikroskopisk kolitt.

Vedlikeholdsbehandling av alvorlig, tilbakevendende mikroskopisk kolitt. Se også pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For pasienter som har svelgevansker kan kapselen åpnes og innholdet svelges sammen med en spiseskje eplemos. Kapselinnholdet skal ikke deles i mindre biter eller tygges.

Dosering

Voksne

Dosen bør tilpasses sykdomsaktiviteten.

Crohns sykdom: Anbefalt dose ved mild til moderat aktiv Crohns sykdom er 9 mg (tilsvarende 3 kapsler med modifisert frisetting) daglig i 8 uker.

Full effekt oppnås vanligvis i løpet av 2 – 4 uker. Kapslene med modifisert frisetting skal tas om morgenen. Kapslene med modifisert frisetting bør svelges hele.

Anbefalt dose ved vedlikeholdelse av remisjon er 6 mg (tilsvarende 2 depotkapsler) daglig. Langtidsbruk er ikke anbefalt.

For å erstatte prednisolon hos steroidavhengige pasienter anbefales en daglig dose på 6 mg. Ved oppstart av behandling med Budesonid Medical Valley skal dosen prednisolon trappes ned.

Mikroskopisk kolitt:

Induksjon av remisjon: Anbefalt dose ved aktiv sykdom er 9 mg (tilsvarende 3 kapsler) én gang daglig i 8 uker.

Vedlikeholdelse av remisjon hos pasienter med mikroskopisk kolitt: Vedlikeholdsbehandling ved remisjon anbefales kun hos pasienter som allerede har hatt tilbakefall etter seponering av induksjonsterapi. Anbefalt dose er 2 kapsler (dvs. 6 mg budesonid) tatt som én enkeltdose om morgenen.

Laveste effektive dose skal etterstrebes. Effekten av behandlingen skal regelmessig vurderes for å avgjøre om videre behandling er nødvendig.

Seponering av behandlingen bør gjøres gradvis ved å redusere dosen.

Kapslene med modifisert frisetting skal tas om morgenen.

Eldre

Dosering som for voksne. Det er begrenset erfaring med behandling hos eldre med Budesonid Medical Valley.

Pediatrisk populasjon

Barn ≥ 8 år, med kroppsvekt over 25 kg: Den anbefalte dosen ved aktiv, mild til moderat Crohns sykdom er 9 mg (tilsvarende 3 kapsler med modifisert frisetting) daglig i 8 uker. Full effekt oppnås vanligvis innen 2-4 uker. Kapslene med modifisert frisetting skal tas om morgenen, se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Det finnes ingen erfaring med behandling lenger enn 12 uker.

Pasienter med leversykdom

Nedsatt leverfunksjon øker systemisk tilgjengelighet av budesonid.

Dersom pasienten gjennomgår kirurgi, har feber eller utsettes for andre stress-situasjoner, kan det være nødvendig å øke dosen eller det anbefales å gi et systemisk glukokortikoid som tilleggshandling. Personer med diabetes kan ha behov for å øke insulindosen.

Behandlingen bør ikke avsluttes brått, men seponeres gradvis (nedtrappende doser), se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det kan oppstå bivirkninger som er typiske for systemiske kortikosteroider. Glaukom er en mulig systemisk bivirkning.

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med infeksjoner, hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom eller katarakt, med familiær diabetes eller familiært glaukom, eller med andre tilstander der glukokortikoider kan forårsake bivirkninger.

Ved overgang fra systemisk kortikosteroider med større systemisk effekt til Budesonid Medical Valley, kan pasienter få binyresuppresjon.

Vannkopper og meslinger kan få et alvorligere forløp hos pasienter som står på orale glukokortikoider. Hos pasienter som ikke har hatt eller som mangler beskyttelse mot disse sykdommene, bør det utvises spesiell forsiktighet. Behandling med varicella/zoster- immunglobulin (VZIG), eventuelt pooled

intravenøst immunglobulin (IVIG), kan være indisert. Dersom pasienten får vannkopper, kan behandling med et antiviralt middel være aktuelt.

Doseringen bør seponeres gradvis ettersom pasientens egen ACTH-sekresjon kan reduseres etter langvarig behandling med Budesonid Medical Valley. Noen pasienter føler seg uvel på en uspesifikk måte ved seponering, med f.eks. smerter i muskler og ledd. En generell utilstrekkelig kortikosteroid effekt bør mistenkes dersom det i sjeldne tilfeller oppstår symptomer som tretthet, hodeverk, kvalme og oppkast. I disse tilfellene kan det være nødvendig med en midlertidig økning i dosen med systemiske glukokortikoider.

Overgang fra kortikosteroider med sterk systemisk effekt til Budesonid Medical Valley vil noen ganger få frem latente allergier tidligere kontrollert av det systemiske legemidlet, f.eks. rhinitt og eksem.

Budesonid kan nedsette stressresponsen i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen). Ved kirurgi eller andre stress-situasjoner, anbefales det å gi et systemisk glukokortikoid som tilleggsbehandling.

Nedsatt leverfunksjon påvirker eliminasjon av kortikosteroider, med nedsatt eliminasjonshastighet og økt systemisk tilgjengelighet som resultat. Vær oppmerksom på mulige systemiske bivirkninger.

Metabolismen av budesonid er mediert hovedsakelig via CYP3A. Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert ketokonazol eller legemidler som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Dersom dette ikke er mulig bør perioden mellom behandlingene være så lang som mulig og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes (se også pkt. 4.5).

Etter store inntak av grapefruktjuice (som hemmer CYP3A-aktivitet hovedsakelig i tarmmukosa), vil den systemiske tilgjengeligheten av budesonid omtrent fordobles. Som for andre legemidler primært metabolisert via CYP3A, bør regelmessig inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice unngås i forbindelse med budesonid administrasjon. Andre juicetyper slik som appelsinjuice eller eplejuice hemmer ikke CYP3A. Se også pkt. 4.5.

Ved langtids bruk av Budesonid Medical Valley i høye doser kan det oppstå systemiske kortikosteroideffekter som hyperkortisisme og binyrebarksuppresjon.

Det er begrenset erfaring med bruk av budesonid eller andre glukokortikoider ved tilbakefall av Crohns sykdom etter langvarig behandling.

Direkte komparative studier av effekt/bivirkninger mellom langtidsbehandling med budesonid sammenlignet med periodisk behandling med glukokortikoider mangler.

Synsforstyrrelser

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 av disse symptomene. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Pediatrik populasjon

Forsiktighet må utvises ved behandling av personer som vokser. Kontroll av høyde/vekst anbefales hos barn og ungdom.

Sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I anbefalte doser påvirker ikke omeprazol farmakokinetikken til oral budesonid, derimot har cimetidin en liten men klinisk ubetydelig effekt.

Metabolismen av budesonid er i hovedsak mediert via CYP3A.

Hemming av dette enzymet, f. eks. ved bruk av ketokonazol, itraconazol og hiv-proteasehemmere, kan derfor øke den systemiske tilgjengeligheten av budesonid flere ganger, se pkt. 4.4. Slik kombinasjon bør unngås da det ikke er noen data for å understøtte en doseringsanbefaling. Dersom dette ikke er mulig bør perioden mellom behandlingene være så lang som mulig, og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes.

Da budesonid har lav affinitet til CYP3A4 er det usannsynlig at budesonid hemmer metabolisme av andre legemidler via dette enzymet.

Samtidig behandling med stoffer som induserer CYP3A4, f.eks. karbamazepin, kan redusere budesonid eksponering, noe som kan gjøre en doseøkning nødvendig.

Forhøyede plasmanivåer og økt effekt av kortikosteroider har blitt rapportert hos kvinner som også behandles med østrogen og kontraseptiva (p-piller), men ingen slik effekt har blitt observert ved samtidig bruk av budesonid og lav-dose kombinerte p-piller.

For di binyrefunksjonen kan undertrykkes, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnostisering av hypofyseinsuffisiens vise falske resultater (for lave verdier).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Som for andre kortikosteroider er budesonid gitt til drektige dyr forbundet med unormal fosterutvikling. Den kliniske relevansen av disse funnene hos mennesker er ikke klarlagt. Som for andre legemidler krever administrasjon av budesonid under graviditet at fordelene for moren veies opp mot risikoen for fosteret.

Amming

Budesonid utskilles i morsmelk.

Vedlikeholdsbehandling med inhalert budesonid (200 eller 400 mikrogram to ganger daglig) hos ammende kvinner med astma resulterer i ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos barn som ammes.

I en farmakokinetisk studie var den estimerte daglige dose for barnet 0,3 % av den daglige dosen for moren, og den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen hos barn var estimert til 1/600 av de observerte plasmakonsentrasjonene hos moren, når man antar fullstendig oral biotilgjengelighet hos barn. Budesonidkonsentrasjonene i plasma hos spedbarn var alle under kvantifiseringsgrensen.

Basert på data fra inhalert budesonid, og det faktum at budesonid viser lineære farmakokinetiske egenskaper innen de terapeutiske doseintervallene etter inhalert, oral og rektal administrasjon, er eksponering hos spedbarn som ammes antatt å være lav ved terapeutiske doser av budesonid.

Disse dataene indikerer at budesonid kan brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Budesonid Medical Valley har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene observert med Budesonid Medical Valley kapsler vises i tabellen under.

Frekvensene er definert som 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 ($< 1/10\,000$). En frekvens er definert som ikke kjent hvis den ikke kan anslås utifra tilgjengelige data.

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet:				Anafylaktisk reaksjon.
Endokrine sykdommer:	Cushinglignende symptombylde.			Veksthemming.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	Hypokalemi.			
Psykiatriske lidelser:	Adferdsendringer som nervøsitet, insomnia, humørsvingninger og depresjon.	Angst.	Aggresjon.	
Nevrologiske sykdommer:		Tremor, psykomotorisk hyperaktivitet.		
Øyesykdommer:			Glaukom, katarakt inkludert subkapsulær katarakt, tåkesyn (se også pkt 4.4).	
Hjertesykdommer:	Palpitasjoner.			
Gastrointestinale sykdommer:	Dyspepsi.			
Hud- og underhudssykdommer :	Hudreaksjoner (urtikaria, eksantem).		Ekkymose.	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	Muskelkramper.			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:	Menstruasjonsforstyrrelser.			

De fleste bivirkningene som er nevnt i denne preparatomtalen kan også forventes for andre behandlinger med glukokortikoider.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som er typiske for systemiske glukokortikosteroider (f.eks. cushinglignende symptomer og veksthemming) kan oppstå. Disse bivirkningene er avhengige av dose, behandlingstid, samtidig og/eller tidligere inntak av glukokortikosteroider og individuell følsomhet.

Kliniske studier har vist at frekvensen av glukokortikosteroidrelaterte bivirkninger er lavere (omtrent halvert) ved bruk av Budesonid Medical Valley sammenlignet med prednisolon ved samme terapeutiske doser.

Pediatrisk populasjon

Systemiske og inhalerte kortikosteroider, inkludert Budesonid Medical Valley, kan føre til en reduksjon i veksthastigheten hos barn. Det er ikke utført langsiktige studier av barn som er behandlet med Budesonid Medical Valley. Basert på tilgjengelige data fra kortsiktige studier (se pkt. 5.1) er den generelle observerte sikkerhetsprofilen for Budesonid Medical Valley hos pediatriske pasienter konsistent med sikkerhetsprofilen hos voksne.

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

Rapporter om akutt toksisitet eller død som følge av overdosering med glukokortikosteroider er sjeldne. Akutt overdosering, selv ved høye doser, antas derfor ikke å være et klinisk problem. Det finnes ikke noe spesifikt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider med lokalvirkning, ATC- kode: A07E A06

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen ved behandling av Crohns sykdom er ikke helt klarlagt. Anti-inflammatoriske effekter som hemming av frigjøring av inflammatoriske mediatorer og hemming av cytokin-mediert immunsystem er sannsynligvis viktige.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske data indikerer at Budesonid Medical Valley har en sterk lokal anti-inflammatorisk effekt. Sammenlignet med prednisolon 40 mg har Budesonid Medical Valley likeverdig klinisk remisjonsfrekvens hos pasienter med Crohns sykdom av mild til moderat grad (CDAI score < 450), men signifikant mindre påvirkning av HPA-aksen ved anbefalt dose 1 (på pasmakortisol om morgenen og 24-timer plasmakortisol og urinkortisol) og systemiske inflammatoriske markører, blodglukose og serum alkalisk fosfatase.

ACTH-tester har vist signifikant redusert effekt på binyrefunksjonen ved anbefalt dosering enn etter behandling med prednisolon 40 mg.

I en subgruppeanalyse av voksne steroidnaive pasienter, der man undersøkte beinmineraltettheten i to år, resulterte behandling med Budesonid Medical Valley i signifikant mindre beintap enn prednisolonbehandling. Hos tidligere steroidbehandlede pasienter så man ingen forskjell mellom behandlingsgruppene.

Den estimerte dosen med budesonid som er nødvendig for å undertrykke plasmakonsentrasjonen av kortisol så mye som 20 mg prednisolon gjorde, er 29 mg – 3 ganger maksimal daglig dose med budesonid.

Pediatrisk populasjon

Langtidsstudier har ikke blitt utført hos barn som behandles med Budesonid Medical Valley. I en studie som evaluerte effekten av Budesonid Medical Valley på kortisolsuppresjon hos 8 barn (i alder 9-14 år) og 6 voksne, induserte en oral administrasjon av 9 mg Budesonid Medical Valley i 7 dager en gjennomsnittlig kortisolsuppresjon ($\pm$ SD) på 64 % ($\pm$ 18 %) hos barn og 50 % ($\pm$ 27 %) hos voksne sammenlignet med baseline-verdier. Ingen kliniske relevante funn med hensyn til sikkerhet har blitt rapportert. (Studie 08-3044). En studie utført hos barn med mild til moderat Crohns sykdom (CDAI $\geq$ 200) sammenlignet aktiviteten av Budesonid Medical Valley kapsler ved en dose på 9 mg en gang daglig med den til prednisolon administrert ved trinnvis reduserte doser fra 1 mg/kg. Tjueto pasienter ble behandlet med Budesonid Medical Valley kapsler og 26 pasienter ble behandlet med referanselegemidlet prednisolon. Etter 8 ukers behandling nådde 70,8 % av pasientene som ble behandlet med prednisolon endepunktet (CDAI $\leq$ 150) sammenlignet med 54,5 % av pasientene som ble behandlet med Budesonid Medical Valley. Forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,13$). I løpet av studien ble bivirkninger observert hos 96 % av pasientene som ble behandlet med prednisolon og hos 91 % av pasientene som ble behandlet med Budesonid Medical Valley. Typen av disse bivirkningene var like i begge studiearmene, men insidensen av glukokortikoid-relaterte bivirkninger (slik som akne og Cushings syndrom - «måneansikt») var lavere hos pasienter som ble behandlet med Budesonid Medical Valley.

Studien D9422C0001 var en åpen, ukontrollert studie som ble utarbeidet for å evaluere Budesonid Medical Valley hos 108 pediatriske pasienter (barn og ungdom fra 5 til 17 år), som var diagnostisert med mild til moderat Crohns sykdom i ileum og/eller den oppadstigende tykktarmen. Medianvarigheten for behandlingseksposering med Budesonid Medical Valley var på 58 dager (område: 5 dager til 90 dager). Pasientene ble dosert med oral Budesonid Medical Valley én gang daglig i henhold til kroppsvekt. Pasienter med en vekt på > 25 kg fikk 9 mg én gang daglig i 8 uker. I løpet av de 8 behandlingsukene forekom en reduksjon i ($\pm$ SD) PCDAI-middelresultat fra 19,1 ($\pm$ 10,1) til 9,1 ($\pm$ 8,5), som indikerer en forbedring i sykdomsaktiviteten; med en forbedring i ($\pm$ SD) IMPACT 3-middelresultat fra 132,1 ($\pm$ 18,8) til 140,9 ($\pm$ 16,9). Bivirkninger ble observert ved en liknende frekvens og var hovedsakelig forbundet med Crohns sykdom, pubertet og mulige kortikosteroid-relaterte bivirkninger.

Studien D9422C00002 var en åpen, ikke-komparativ studie som ble utarbeidet for å evaluere bruk av Budesonid Medical Valley 6 mg én gang daglig som vedlikeholdsbehandling hos 50 pediatriske pasienter (barn og ungdom fra 5 til 17 år), som var diagnostisert med mild til moderat Crohns sykdom i ileum og/eller den oppadstigende tykktarmen, som var i klinisk remisjon (PCDAI $\leq$ 10). Behandlingen besto av en fase på 12 uker med vedlikeholdsbehandling med 6 mg én gang daglig, og en 2 ukers nedtrappingsfase til 3 mg én gang daglig. Medianvarigheten for behandlingseksposering med Budesonid Medical Valley var på 98,5 dager (område: 11 dager til 135 dager). De fleste pasientene forble på det kliniske remisjonsstadiet, uten store endringer i samlet PCDAI-middelresultat eller IMPACT 3-resultat. PCDAI-middelresultat ($\pm$ SD) var på 4,85 (3,62) ved baseline og 6,89 (8,08) etter 12 ukers vedlikeholdsbehandling med Budesonid Medical Valley 6 mg daglig. På de samme tidspunktene var IMPACT3-middelresultatet henholdsvis 145,62 (12,43) og 146,98 (15,48). Bivirkninger ble observert med samme frekvens og alvorlighetsgrad som hos voksne, og var hovedsakelig forbundet med Crohns sykdom, pubertet og mulige kortikosteroid-relaterte bivirkninger.

Kollagen kolitt:

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte induksjonsstudier med 6 og 8 ukers behandling, undersøkte klinisk og histologisk effekt av Budesonid Medical Valley 9 mg/dag i behandling av kollagen kolitt. I den første studien ble 23 pasienter randomisert med Budesonid Medical Valley 9 mg/dag, og 22 pasienter med placebo i 6 uker. Frekvensen av klinisk remisjon var signifikant høyere ($p < 0.001$) i gruppen med Budesonid Medical Valley enn i placebogruppen, 86, 9 % sammenlignet med 13,6 %. Histologisk forbedring ble observert hos 14 pasienter i gruppen med Budesonid Medical Valley (60,9 %) og hos én pasient i placebogruppen (4,5 %, $p < 0.001$). I den andre studien ble

10 pasienter randomisert med Budesonid Medical Valley i 8 uker (9 mg/dag i 4 uker, 6 mg/dag i 2 uker og 3 mg/dag i 2 uker) og 10 med placebo. Alle 10 pasienter som fikk Budesonid Medical Valley hadde en klinisk respons sammenlignet med to pasienter i placebogruppen ($p < 0.001$).

To åpne studier (innkjøringsfasen av randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte vedlikeholdsstudier) undersøkte effekten av Budesonid Medical Valley 9 mg/dag i løpet av 6 uker. I den første studien oppnådde 46 pasienter (96 %) klinisk remisjon innen 2-30 dager (gjennomsnitt 6,4), med markerte forbedringer i avføringskonsistens. I den andre studien, var 34 pasienter (81 %) av 42 pasienter som ble inkludert, i klinisk remisjon (med gjennomsnittsfrekvens for avføring, tre eller færre per dag) ved uke 6.

Lymfatisk kolitt:

En randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie har blitt utført hos 15 pasienter med lymfatisk kolitt. Elleve pasienter ble behandlet med Budesonid Medical Valley 9 mg/dag og fire pasienter fikk placebo i 8 uker. En klinisk respons (definert som minst 50 % forbedring i frekvensen av tarmbevegelser) ble observert i 25 % av placebogruppen sammenlignet med 91 % i gruppen med Budesonid Medical Valley ($p = 0,03$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral dosering med vanlig mikronisert budesonid skjer det en rask og tilsynelatende fullstendig absorpsjon. En vesentlig del av det absorberte legemidlet opptas i ileum og den oppstigende delen av kolon. Hos pasienter med aktiv Crohns sykdom er den systemiske tilgjengeligheten 12-20 % ved behandlingsstart. Hos friske individer er den systemiske tilgjengeligheten ca. 9-12 %.

Barn ser ut til å ha litt høyere plasmakonsentrasjoner av budesonid enn voksne ved anbefalt dosering.

Distribusjon

Budesonid har stort distribusjonsvolum (ca. 3 l/kg). Bindingen til plasmaproteiner ligger gjennomgående på 85-90 %. Etter en oral dose med budesonid 9 mg, ligger den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjonen etter 3-5 timer på ca. 5-10 nmol/l.

Biotransformasjon

Budesonid gjennomgår en omfattende biotransformasjon (ca 90 %) ved first pass metabolisme i leveren, og omformes til metabolitter med liten glukokortikoid effekt. Den glukokortikoide effekten hos hovedmetabolittene, 6- β -hydroksybudesonid og 16- α -hydroksyprednisolon, er mindre enn 1 % sammenliknet med budesonid. Metabolismen av budesonid er i hovedsak mediert via CYP3A, en subfamilie av cytokrom 450.

Eliminasjon

Hastigheten ved eliminasjon begrenses av absorpsjonen. Halveringstiden ligger gjennomsnittlig på fire timer. Metabolittene utskilles uforandret eller som konjugater via nyrene. Det er ingen spor etter intakt budesonid i urinen. Budesonid har høy systemisk clearance (ca. 1,2 l/min), og halveringstiden i plasma etter intravenøs administrering er i gjennomsnitt 2-3 timer.

Linearitet

Farmakokinetikken til budesonid er proporsjonal med dosen i det terapeutiske doseringsområdet.

Pediatrik populasjon

I en studie som sammenlignet farmakokinetikken til budesonid hos 8 barn (i alder 9-14 år) og 6 voksne induserte budesonid 9 mg i 7 dager en systemisk eksponering (AUC) som var 17 % høyere hos barn enn hos voksne, med maksimum-konsentrasjoner (C_{max}) 50 % høyere hos barn enn hos voksne (gjennomsnittlig AUC $\pm$ SD: barn 41,3 nmol/l $\pm$ 21,2, voksne 35,0 nmol/l $\pm$ 19,8. Gjennomsnittlig C_{max} $\pm$ SD: barn 5,99 nmol/l $\pm$ 3,45; voksne 3,97 nmol/l $\pm$ 2,11).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Resultater fra akutte, subakutte og kroniske toksisitetsstudier viser at de systemiske effektene av budesonid er mindre alvorlige eller ligner på de som er observert etter administrering av andre glukokortikosteroider, f.eks. redusert kroppsvektøkning og atrofi av lymfoid vev og binyrebarken.

Budesonid, evaluert i seks forskjellige testsystemer, viste ingen mutagene eller klastogene effekter.

En økt forekomst av hjerne gliomer hos hannrotter i en karsinogenitetsstudie kunne ikke verifiseres i en gjentatt studie, der forekomsten av gliomer ikke var forskjellig mellom noen av gruppene på aktiv behandling (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetamid) og kontrollgruppene.

Leverforandringer (primære hepatocellulære neoplasmer) funnet hos hannrotter i den opprinnelige karsinogenitetsstudien ble igjen sett i den gjentatte studien med budesonid så vel som glukokortikosteroidene brukt som referanser. Disse effektene er mest sannsynlig relatert til en reseptoreffekt og representerer dermed en klasseeffekt.

Tilgjengelig klinisk erfaring viser at det ikke er indikasjoner på at budesonid eller andre glukokortikosteroider induserer hjerne gliomer eller primære hepatocellulære neoplasmer hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Etylcellulose

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer

Oljesyre

Polysorbat 80

Sukkerkuler (maisstivelse, sukrose)

Talkum

Trietylsitrat

Triglyserider av middels kjedelengde

Kapselskall

Svart jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Titandioksid (E 172)

Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalboks for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser for temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med PP-skrukork inkludert pakninger med tørkemiddel av silika som inneholder 20, 45, 50, 60, 90 eller 100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13880

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juli 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

13.03.2023