

16. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Budesonid "Medical Valley", hårde kapsler med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

32388

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Budesonid "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 3 mg budesonid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 3 mg kapsel indeholder ca. 285 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler med modificeret udløsning

Ca. 19 mm gelatinekapsel, lysegrå, uigennemsigtig bund og uigennemsigtig, *swedish* orange top.

Kapslerne indeholder hvide til råhvide pellets.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mild til moderat Crohns sygdom i ileum og den ascenderende del af colon.

Aktiv mikroskopisk colitis.

Vedligeholdelsesbehandling af alvorlig, tilbagevendende mikroskopisk colitis. Se også pkt. 4.2.

**4.2** **Dosering og administration**

Til patienter, der oplever synkebesvær, kan kapslen åbnes, og indholdet kan blandes med en spiseskefuld æblemos og sluges. Kapselindholdet må ikke knuses til mindre stykker eller tygges.

**Dosering**

Voksne

Dosis bør tilpasses sygdomsaktiviteten.

*Crohns sygdom*

Den anbefalede dosis mod aktiv, mild til moderat Crohns sygdom er 9 mg (svarende til 3 kapsler med modificeret udløsning) daglig i 8 uger.

Den fulde effekt opnås normalt inden for 2-4 uger. Kapslerne med modificeret udløsning bør tages om morgenen. Kapslerne med modificeret udløsning skal sluges hele.

Den anbefalede dosis ved sygdomsremission er 6 mg (svarende til 2 kapsler med modificeret udløsning) daglig. Langtidsbrug anbefales ikke.

Ved erstatning af prednisolon hos steroid-afhængige patienter er den anbefalede dosis 6 mg daglig. Når behandling med Budesonid "Medical Valley" påbegyndes, bør prednisolon-dosis reduceres.

*Mikroskopisk colitis*

- Induktion ved remission: Den anbefalede dosis for den aktive sygdom er 9 mg (svarende til 3 kapsler) en gang daglig i 8 uger.

- Vedligeholdelse af remission hos patienter med mikroskopisk colitis: Vedligeholdelsesbehandlingen bør kun initieres hos patienter, som allerede har haft et recidiv efter seponering af induktionsbehandling. Den anbefalede dosis er 2 kapsler pr. dag (dvs. 6 mg budesonid) taget som en enkelt dosis om morgen.

Den laveste effektive dosis bør anvendes. Behandlingen bør evalueres regelmæssigt for at vurdere, om fortsat behandling er nødvendig.

Afbrydelse af behandlingen bør ske gradvist ved at reducere antallet af doser.

Kapslerne med modificeret udløsning skal tages om morgen.

Ældre

Samme dosering som for voksne. Erfaring med Budesonid "Medical Valley" til behandling af ældre er begrænset.

Pædiatrisk population

*Børn ≥ 8 år, med en kropsvægt over 25 kg*: Den anbefalede dosis mod aktiv, mild til moderat Crohn’s sygdom er 9 mg (svarende til 3 kapsler med modificeret udløsning) daglig i 8 uger. Den fulde effekt opnås normalt inden for 2-4 uger. Kapslerne med modificeret udløsning bør tages om morgenen, se afsnit 4.8, 5.1 og 5.2.

Der er ingen erfaring med behandlingsforløb længere end 12 uger.

Patienter, der lider af leversygdomme

Nedsat leverfunktion øger den systemiske tilgængelighed af budesonid.

For patienter, der skal opereres, har feber eller andre stresssituationer, kan det være nødvendigt at øge dosis, eller anbefales det supplere med systemiske glukokortider.

For patienter med diabetes kan det være nødvendigt at øge dosis af insulin.

Behandlingen bør ikke stoppes brat, men seponeres gradvist (nedtrappende doser), se pkt. 4.4.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der kan opstå bivirkninger, der er typiske for kortikosteroider. Glaukom er blandt de potentielle systemiske virkninger.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med infektioner, hypertension, diabetes mellitus, osteoporose, mavesår, glaukom eller katarakt, eller med arvelig tendens til diabetes eller glaukom eller ved andre tilstande, da kortikosteroider kan give bivirkninger.

Når patienter skifter fra systemisk steroid-behandling med højere systemisk effekt til Budesonid "Medical Valley", kan binyrebarksuppression forekomme.

Skoldkopper og mæslinger kan forværres hos patienter, der er i behandling med perorale glukokortikosteroider. Der skal udvises særlig forsigtighed i forhold til eksponering for smitte hos patienter, der ikke har haft disse sygdomme eller mangler beskyttelse mod disse sygdomme. Behandling med varicella zoster immunglobulin (VZIG) eller intravenøs immunglobulin (IVIG) kan være indiceret. Hvis skoldkopper udvikler sig, kan antiviral behandling igangsættes.

Dosis bør seponeres gradvist, da patientens egen ACTH-sekretion kan være reduceret efter langvarig behandling med Budesonid "Medical Valley". Nogle patienter føler sig generelt utilpasse i seponeringsfasen, f.eks. med smerter i muskler og led. En generelt utilstrækkelig steroideffekt bør mistænkes, hvis der i sjældne tilfælde forekommer symptomer såsom træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. I disse tilfælde kan en midlertidig stigning i den systemiske glukokortikosteroid-dosis være nødvendig.

Når Budesonid "Medical Valley" erstatter en systemisk steroid-behandling, kan allergier, såsom rhinitis og eksem, som tidligere var kontrolleret med den systemiske behandling, vende tilbage.

Budesonid kan nedsætte stress-respons fra hypotalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen. I forbindelse med kirurgiske indgreb eller andre stress-påvirkninger anbefales det at supplere med systemiske glukokortikosteroider.

Nedsat leverfunktion kan påvirke kortikosteroiders elimination, hvilket medfører en langsommere elimination og en højere systemisk eksponering. Vær opmærksom på mulige systemiske bivirkninger.

Metabolismen af budesonid medieres hovedsageligt af CYP3A. Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder ketoconazol eller cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Hvis ikke dette er muligt, skal tidsintervallet mellem doseringerne af lægemidlerne være så lang som mulig, og en reduktion af budesonid-dosis bør også overvejes (se pkt. 4.5).

Efter omfattende indtagelse af grapefrugtjuice (som fortrinsvis hæmmer CYP3A4-aktiviteten i tarmslimhinden), øges den systemiske eksponering for oral budesonid ca. to gange. Som med andre lægemidler, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, bør regelmæssig indtagelse af grapefrugt eller juice undgås i forbindelse med budesonid-administration (anden juice, såsom appelsinjuice eller æblejuice, hæmmer ikke CYP3A4). Se også pkt. 4.5.

Der kan forekomme systemisk glukokortikosteroid effekt, såsom hyperkorticisme og binyrebarksuppression, ved langtidsbrug af høje doser af Budesonid "Medical Valley".

Erfaring med brug af budesonid eller andre kortikosteroider ved recidiverende Crohns sygdom efter langtidsbehandling er begrænset.

Der mangler direkte sammenlignende studier af virkning/bivirkninger mellem langtidsbehandling med budesonid sammenlignet med pulsatil behandling med glukokortikosteroid.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan indberettes ved brug af systemisk og topikal kortikosteroid. Hvis patienten udviser symptomer, såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager til disse symptomer. Disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af personer, der stadig vokser. Kontrol af højdevækst anbefales hos børn og unge.

Saccharose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ved anbefalede doser påvirker omeprazol ikke farmakokinetikken af oral budesonid, hvorimod cimetidin har en svag men klinisk ubetydelig effekt.

Metabolismen af budesonid medieres hovedsageligt af CYP3A.

Inhibitorer af dette enzym, f.eks. ketoconazol, itraconazol og hiv-proteasehæmmere, kan derfor øge den systemiske eksponering over for budesonid flerfoldigt, se pkt. 4.4. Da der ikke foreligger tilgængelige data, som understøtter en dosisanbefaling, bør kombinationen undgås. Hvis ikke dette er muligt, skal tidsintervallet mellem behandlingerne være så langt som muligt, og en reduktion af budesoniddosis bør også overvejes.

Det er usandsynligt, at budesonid hæmmer metabolismen af andre lægemidler via CYP3A4, da budesonid har lav affinitet for dette enzym.

Samtidig behandling med CYP3A4-induktorer, såsom carbamazepin, kan reducere budesonideksponeringen, hvilket kan kræve en dosisforøgelse.

Forhøjede plasmakoncentrationer og øget effekt af kortikosteroider er blevet observeret hos kvinder, der også fik behandling med østrogener og svangerskabsforebyggende steroider.Men en sådan effekt er ikke blevet observeret med budesonid ved samtidig behandling med lavdosis p-piller af kombinationstypen.

Da binyrebarkfunktionen muligvis dæmpes, kan en ACTH-stimuleringstest til at diagnosticere hypofyse-insufficiens vise fejlagtige resultater (lave værdier).

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hos drægtige sdyr har indgift af budesonid, i lighed med andre kortikosteroider, været forbundet med unormal fosterudvikling. Det er ikke fastslået, om disse observationer har nogen relevans for mennesker. Som med andre lægemidler, der administreres under graviditeten, skal fordelen ved administrationen af budesonid for moderen opvejes mod risiciene for fosteret.

Amning

Budesonid udskilles i modermælk.

Vedligeholdelsesbehandling med inhaleret budesonid (200 eller 400 mikrogram to gange daglig) af astmatiske ammende kvinder medfører en neglegiabel systemisk eksponering hos de ammede spædbørn.

I en farmakokinetisk studie var den anslåede daglige dosis til spædbørn 0,3 % af moderens dosis for begge niveauer, og den gennemsnitlige plasmakoncentration hos spædbørn blev anslået at være 1/600 af koncentrationerne, der blev observeret i moderens plasma, idet det antages en fuldkommen oral biotilgængelighed hos spædbarnet. Budesonidkoncentrationer i plasmaprøver fra spædbørn var mindre end grænsen for kvantificeringen.

Baseret på data fra inhaleret budesonid, og det faktum, at budesonid udviser lineære farmakokinetiske karakteristika inden for de terapeutiske dosisintervaller efter inhaleret, oral eller rektal administration af budesonid, forventes eksponeringen af budesonid hos det ammede barn at være lav.

Disse data understøtter brugen af budesonid, oral og rektal administration, under amning.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Budesonid "Medical Valley" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne observeret med budesonid kapsler er vist i nedenstående tabel.

Følgende definitioner gælder for hyppigheden af bivirkninger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100, < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000, < 1/100), sjældne (≥ 1/10.000, < 1/1.000), meget sjældne (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjældne** | **Meget sjældne** |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| Det endokrine system | Cushings-lignende træk |  |  | Væksthæmning |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Adfærdsmæssige ændringer, såsom nervøsitet, søvnløshed, humørsvingninger og depression | Angst | Aggression |  |
| Nervesystemet |  | Tremor, psykomotorisk hyperaktivitet |  |  |
| Øjne |  |  | Glaukom, katarakt herunder subkapsulær katarakt, sløret syn (se også pkt. 4.4) |  |
| Hjerte | Palpitationer |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Dyspepsi |  |  |  |
| Hud og subkutane væv | Hudreaktioner (urticaria, exanthem) |  | Ekkymose |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelkramper |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Menstruationsforstyrrelser |  |  |  |

De fleste bivirkninger, nævnt i dette produktresumé, kan også forventes for andre behandlinger med glukokortikoider.

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Bivirkninger, der er typiske for systemiske glukokortikosteroider (f.eks. cushingoide træk og væksthæmning) kan opstå. Disse bivirkninger afhænger af dosis, behandlingsvarighed, samtidig og tidligere glukokortikosteroid-behandling og individuel følsomhed.

Kliniske studier har vist, at hyppigheden af glukokortikosteroid-relaterede bivirkninger er lavere (ca. halveret), når budesonid sammenlignes med prednisolonbehandling ved de samme terapeutiske doser.

Pædiatrisk population

Systemisk behandling og inhalationsbehandling med kortikosteroider, herunder Budesonid "Medical Valley", kan forårsage nedsat væksthastighed hos børn. Der er ikke udført langtidsstudier hos børn behandlet med Budesonid Medical "Valley". Baseret på tilgængelige data fra korttidsstudier (se pkt. 5.1) er den overordnede sikkerhedsprofil observeret for Budesonid "Medical Valley" hos pædiatriske patienter i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Rapporter om akut forgiftning eller dødsfald som følge af overdosering med glukokortikosteroider er sjældne. Akut overdosering, selv ved høje doser, forventes ikke at udgøre et klinisk problem. Der findes ingen specifik antidot.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kortikosteroider med lokal virkning.  
ATC-kode: A 07 EA 06.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af glukokortikosteroider ved behandlingen af Crohns sygdom er ikke fuldt ud forstået. Anti-inflammatoriske virkninger, såsom hæmning af frigørelsen af inflammatoriske mediatorer og hæmning af det cytokin-medierede immunsystem, er sandsynligvis vigtige.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske data indikerer, at budesonid har en stærk anti-inflammatorisk virkning. Sammenlignet med prednisolon 40 mg, har budesonid en tilsvarende klinisk hyppighed af remission hos patienter med en mild til moderat sygdom (CDAI-score < 450), men ved anbefalede doser signifikant mindre effekt på HPA-aksen (både på plasmakortisol om morgenen og 24-timers plasma- og urinkortisol) og systemiske inflammatoriske markører, blodsukker og alkalisk fosfatase i serum.

ACTH-tests har vist en signifikant mindre påvirkning af binyrebarkfunktion ved den anbefalede dosis, end efter behandling med prednisolon 40 mg.

I en undergruppe-analyse af voksne steroid-naïve patienter, hvor knogledensiteten blev monitoreret i 2 år, viste behandling med budesonid signifikant mindre knogleforkalkning end med prednisolon-behandling. Hos tidligere steroid-behandlede patienter blev der ikke påvist nogen forskel mellem behandlingsgrupperne.

Den estimerede dosis af budesonid, der er nødvendig for at undertrykke plasmakoncentrationer af kortisol så meget som 20 mg prednisolon gjorde, er 29 mg, 3 gange den maksimale daglige dosis af budesonid.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen langtidsstudier med børn, der er blevet behandlet med Budesonid "Medical Valley". I et studie til evaluering af budesonid påvirkning på suppressionen af kortisol hos 8 børn (i alderen 9-14 år) og 6 voksne, inducerede oral administration af 9 mg budesonid i 7 dage en gennemsnitlig suppression af kortisol (± SD) på 64 % (± 18 %) hos børn og 50 % (± 27 %) hos voksne i forhold til *baseline*-værdierne. Der er ikke rapporteret kliniske fund af relevans for sikkerheden. (Studie 08-3044). I et studie med børn, der havde Crohns sygdom i mild til moderat grad (CDAI) ≥ 200), blev aktiviteten af budesonid i en dosis på 9 mg en gang daglig, sammenlignet med aktiviteten af prednisolon, der blev givet i faldende doser med 1 mg/kg. 22 patienter blev behandlet med budesonid, og 26 patienter blev behandlet med referencestoffet prednisolon. Efter 8 ugers behandling havde 70,8 % af de patienter, der fik prednisolon, nået endepunktet (CDAI ≤ 150), sammenlignet med 54,5 % af dem, der fik budesonid. Forskellen var ikke statistisk signifikant (p = 0,13). I løbet af studiet blev der observeret bivirkninger hos 96 % af de patienter, der fik prednisolon, og hos 91 % af dem, der fik budesonid. Der sås samme type bivirkninger i begge studiegrupper, men incidensen af glukokortikoid-relaterede bivirkninger (såsom akne og Cushings syndrom "måneansigt") var lavere hos de patienter, der blev behandlet med budesonid.

Studiet D9422C0001 var et åbent, ukontrolleret studie designet til at vurdere budesonid hos 108 pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 5 til 17 år) med diagnosen Crohns sygdom i mild til moderat grad i ileum og/eller den ascenderende del af colon. Den gennemsnitlige varighed af behandlingseksponeringen for budesonid var 58 dage (interval: 5 dage til 90 dage). Patienterne fik doseringer med oral budesonid en gang daglig efter legemsvægt. Patienter, der vejede ≤ 25 kg fik 6 mg en gang daglig i 8 uger; patienter, der vejede > 25 kg fik 9 mg en gang daglig i 8 uger.

I løbet af de 8 ugers behandling sås en reduktion i den gennemsnitlige (± SD) PCDAI-score fra 19,1 (± 10,1) til 9,1 (± 8,5), hvilket indikerer en forbedring i sygdomsaktiviteten, samt en forbedring i den gennemsnitlige (± SD) IMPACT 3-score fra 132,1 (± 18,8) til 140,9 (± 16,9). Der blev observeret bivirkninger i tilsvarende hyppighed og sværhedsgrad som hos voksne, og disse var hyppigst relateret til Crohns sygdom, pubertet og mulige glukokortikosteroid-relaterede bivirkninger.

Studiet D9422C00002 var et åbent ikke-komparativt studie designet til at vurdere budesonid 6 mg en gang daglig som vedligeholdelsesbehandling hos 50 pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 5 til 17 år) med diagnosen Crohns sygdom i mild til moderat grad i ileum og/eller den ascenderende del af colon, som var i klinisk remission (PCDAI ≤ 10). Behandlingen bestod af en 12 ugers fase med vedligeholdelsesbehandling med 6 mg en gang daglig og en 2 ugers nedtrapningsfase med 3 mg en gang daglig. Den gennemsnitlige varighed af behandlingseksponeringen for budesonid var 98,5 dage (interval: 11 dage til 135 dage). De fleste patienter forblev i klinisk remission, idet der ikke skete nogen større ændringer i den gennemsnitlige sammensatte PCDAI-score eller IMPACT 3-score. Den gennemsnitlige (± SD) for PCDAI var 4,85 (3,62) ved *baseline* og 6,89 (8,08) efter 12 ugers vedligeholdelsesbehandling med budesonid 6 mg daglig. På samme tidspunkter var den gennemsnitlige IMPACT3-score henholdsvis 145,62 (12,43) og 146,98 (15,48).

Der blev observeret bivirkninger i tilsvarende hyppighed og sværhedsgrad som hos voksne, og disse var hyppigst relateret til Crohns sygdom, pubertet og mulige glukokortikosteroid-relaterede bivirkninger.

Kollagen colitis

To randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede induktionsstudier med henholdsvis 6 og 8 ugers behandling undersøgte den kliniske og histologiske virkning af budesonid 9 mg/dag til behandling af kollagen colitis. I det første studie blev 23 patienter randomiseret til budesonid 9 mg/dag og 22 patienter til placebo i 6 uger. Den kliniske remissionshyppighed var signifikant højere (p < 0,001) i budesonid-gruppen sammenlignet med placebogruppen, henholdsvis 86,9 % og 13,6 %. Der blev observeret histologisk forbedring hos 14 patienter i budesonid-gruppen (60,9 %) og hos en patient i placebogruppen (4,5 %, p < 0,001). I det andet studie blev 10 patienter randomiseret til budesonid i 8 uger (9 mg/dag i 4 uger, 6 mg/dag i 2 uger og 3 mg/dag i 2 uger) og 10 til placebo. Alle 10 patienter, som fik budesonid, responderede klinisk sammenlignet med 2 i placebogruppen (p < 0,001).

To åbne studier (induktionsfasen af randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede vedligeholdelsesstudier) undersøgte virkningen af budesonid 9 mg/dag i 6 uger. I det første studie opnåede 46 patienter (96 %) klinisk remission inden for 2-30 dage (gennemsnit 6,4) med markant forbedring af afføringenskonsistens. I det andet studie var 34 patienter (81 %) ud af de 42 patienter, som påbegyndte studiet, i klinisk remission (gennemsnitlige afføringer var 3 eller færre pr. dag) i uge 6.

Lymfocytær colitis

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 15 patienter med lymfocytær colitis. 11 studiepersoner blev behandlet med budesonid, 9 mg/dag og 4 patienter fik placebo i 8 uger. Et klinisk respons (defineret som minimum 50 % forbedring i hyppigheden af afføring) blev set hos 25 % i placebogruppen sammenlignet med 91 % i budesonid-gruppen (p = 0,03).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter peroral indgift af budesonid i den almindelige mikroniserede form ses hurtig og fuldstændig absorption. Hovedparten af lægemidlet absorberes i ileum og den ascenderende del af colon. Hos patienter med aktiv Crohns sygdom er den systemiske tilgængelighed ca. 12-20 % ved behandlingens start. Systemisk tilgængelighed hos raske studiepersoner er ca. 9-12 %.

Børn synes at have lidt højere plasmakoncentrationer af budesonid end voksne ved anbefalet dosis.

Distribution

Budesonid har et højt fordelingsvolumen (ca. 3 l/kg). Den gennemsnitlige plasmaproteinbinding er 85-90 %. Hos raske frivillige sås gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer på 5-10 nmol/l 3-5 timer efter en enkelt oral dosis budesonid 9 mg.

Biotransformation

Budesonid gennemgår omfattende biotransformation (ca. 90 %) i leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Den glukokortikosteroide aktivitet af hovedmetabolitterne, 6β-hydroxybudesonid og 16α-hydroxy-prednisolon, er mindre end 1 % af aktiviteten af budesonid. Metabolismen af budesonid medieres primært af CYP3A, en undergruppe af cytokrom P450.

Elimination

Elimination begrænses af absorptionshastigheden. Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 4 timer. Metabolitterne udskilles uomdannet eller i konjugeret form, hovedsageligt via nyrerne. Der er ikke påvist intakt budesonid i urinen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/min), og plasmahalveringstiden efter intravenøs dosering er i gennemsnit 2-3 timer.

Linearitet

Budesonids farmakokinetik er proportional med doser i det terapeutiske dosisområde.

Pædiatrisk population

I et studie, der sammenlignede budesonids farmakokinetik hos 8 børn (i alderen 9‑14 år) og 6 voksne, inducerede budesonid 9 mg kapsler i 7 dage systemisk eksponering (AUC), der var 17 % højere hos børn end hos voksne, mens de maksimale koncentrationer (Cmax) var 50 % højere hos børn end hos voksne (gennemsnitligt AUC ± SD: børn 41,3 nmol/l ± 21,2; voksne 35,0 nmol/l ± 19,8. Gennemsnitligt Cmax ± SD: børn 5,99 nmol/l ± 3,45; voksne 3,97 nmol/l ± 2,11).

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Resultater fra akutte, subakutte og kroniske toksicitetsstudier viser, at de systemiske virkninger af budesonid, f.eks. mindsket vægtøgning og atrofi af lymfoidt væv og binyrebark, er af mindre sværhedsgrad eller tilsvarende de virkninger, der er observeret efter indgift af andre glukokortikosteroider.

Budesonid, evalueret i 6 forskellige test-systemer, viste intet tegn på mutagene eller clastogene virkninger.

En øget forekomst af hjerne-gliomer hos hanrotter i et karcinogenicitetsstudie kunne ikke bekræftes i et gentaget studie, hvor forekomsten af gliomer ikke adskilte sig inden for de forskellige grupper med aktiv behandling (budesonid, prednisolon, triamcinolon acetonid) og kontrolgrupperne.

Leverforandringer (primære hepatocellulær neoplasmer) fundet hos hanrotter i det oprindelige karcinogenicitetsstudie blev genfundet i et nyt studie med budesonid såvel som med reference-glukokortikosteroider. Disse virkninger er sandsynligvis relateret til en receptor-effekt og repræsenterer derfor en klasseeffekt.

Tilgængelige kliniske erfaringer tyder ikke på, at budesonid eller andre glukokortikosteroider inducerer hjerne-gliomer eller primære hepatocellulære neoplasmer hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Ethylcellulose

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer

Oliesyre

Polysorbat 80

Saccharosekugler (majsstivelse og saccharose)

Talcum

Triethylcitrat

Triglycerider, middelkædelængde

Kapselskal

Sort jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys og fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med PP-skruelåg med silica tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 20, 45, 50, 60, 90 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken, Skåne Län

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65718

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. maj 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. maj 2023