

 29. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Budesonid "Teva", hårde enterokapsler**

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

32355

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Budesonid "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 3 mg budesonid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder op til 305 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler

Hårde gelatinekapsler fyldt med hvide pellets.

Bund: Mørk pink, uigennemsigtig.

Top: Mørk pink, uigennemsigtig.

Størrelse: ca. 20 mm lang og 7 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Crohns sygdom.
* Induktion af remission hos patienter med mild til moderat aktiv Crohns sygdom, lokaliseret i ileumog/eller colon ascendens*.*
* Mikroskopisk colitis.
* Autoimmun hepatitis.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Crohns sygdom*

*Induktion af remission*

Den anbefalede daglige dosering er tre kapsler en gang daglig om morgenen eller en kapsel (indeholdende 3 mg budesonid) tre gange daglig (morgen, middag og aften, svarende til en total daglig dosis på 9 mg budesonid), hvis dette er mere hensigtsmæssigt for patienten.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingens varighed ved aktiv Crohns sygdom bør begrænses til 8 uger.

*Mikroskopisk colitis*

*Induktion af remission*

Den anbefalede dosis er tre kapsler en gang daglig om morgenen (svarende til en daglig dosis på 9 mg budesonid).

*Vedligeholdelse af remission*

Vedligeholdelsesbehandling bør kun påbegyndes hos patienter med hyppigt tilbagevendende symptomer på mikroskopisk colitis efter vellykket induktionsbehandling. Et dosisregime på to kapsler en gang daglig om morgenen (6 mg budesonid) eller skiftevis to kapsler en gang daglig om morgenen og en kapsel daglig om morgenen (svarende til en gennemsnitlig daglig dosis på 4,5 mg budesonid) kan bruges i henhold til patientens individuelle behov. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingens varighed ved aktiv mikroskopisk colitis bør begrænses til 8 uger.

Under vedligeholdelsesbehandling skal behandlingseffekten evalueres regelmæssigt for at vurdere, om fortsat behandling er nødvendig, og ikke senere end 12 måneder efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandlingen. Vedligeholdelsesbehandling bør kun forlænges ud over en varighed på 12 måneder, hvis fordelene for den enkelte patient anses for at opveje risiciene.

*Autoimmun hepatitis*

*Induktion af remission*

Til induktion af remission (dvs. til normalisering af forhøjede laboratorieparametre) er den anbefalede daglige dosis en kapsel (indeholdende 3 mg budesonid) tre gange daglig (morgen, middag og aften, svarende til en total daglig dosis på 9 mg budesonid).

*Vedligeholdelse af remission*

Efter opnåelse af remission er den anbefalede daglige dosis en kapsel (indeholdende 3 mg budesonid) to gange daglig (en kapsel om morgenen og en kapsel om aftenen, svarende til en total daglig dosis på 6 mg budesonid).

Hvis transaminaserne ALAT og/eller ASAT stiger under vedligeholdelsesbehandling, bør dosis øges til 3 kapsler om dagen (svarende til en total daglig dosis på 9 mg budesonid), som beskrevet for induktion af remission.

Til patienter, som tåler azathioprin, bør budesonid kombineres med azathioprin til behandling af induktion og vedligeholdelse af remission.

*Behandlingsvarighed*

Til induktion af remission skal en daglig dosis på 9 mg gives, indtil remission er opnået. Derefter bør der gives en total daglig dosis på 6 mg budesonid til vedligeholdelse af remission. Behandling til vedligeholdelse af remission bør fortsætte i mindst 24 måneder ved autoimmun hepatitis. Den bør kun afbrydes, hvis biokemisk remission til stadighed er vedligeholdt, og der ikke er nogen tegn på inflammation tilstede i en leverbiopsi.

Afbrydelse af behandling

Behandling med Budesonid "Teva" bør ikke stoppes pludseligt, men bør nedtrappes gradvist (ved at reducere antallet af doser). Gradvis dosisreduktion over 2 uger anbefales.

Pædiatrisk population

*Børn under 12 år*

Budesonid "Teva" bør ikke tages af børn under 12 år på grund af utilstrækkelig erfaring og muligvis øget risiko for binyrebarksuppression i denne aldersgruppe.

*Unge patienter i alderen 12‑18 år*

Sikkerhed og virkning af budesonid hos børn i alderen 12‑18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data for unge patienter (12‑18 år) med Crohns sygdom eller autoimmun hepatitis er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Kapslerne, der indeholder enterogranulat, skal tages cirka en halv time før måltiderne og synkes hele sammen med rigelig væske (f.eks. et glas vand) for at sikre lægemidlets effekt.

**4.3 Kontraindikationer**

Budesonid "Teva" må ikke anvendes af patienter med:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* levercirrose.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med budesonid resulterer i lavere systemiske steroidniveauer end konventionel oral glukokortikosteroidbehandling. Skift fra en anden glukokortikosteroid­behandling kan føre til symptomer, der er relateret til ændringen i det systemiske steroidniveau.

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med tuberkulose, hypertension, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaukom, katarakt, familiær optræden af diabetes eller glaukom eller andre sygdomstilstande, hvor glukokortikosteroider kan have uønskede virkninger.

Denne medicin er ikke egnet til patienter, der lider af Crohns sygdom i den øvre mave-tarm-kanal.

På grund af stoffets overvejende lokale virkningsmekanisme kan der ikke forventes nogen virkning hos patienter med ekstraintestinale symptomer (f.eks. i øjne, hud og led).

Systemiske virkninger af glukokortikosteroider kan forekomme, især ved høje doser ordineret over længere perioder. Mulige systemiske virkninger inkluderer Cushings syndrom, binyrebarksuppression, væksthæmning, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt, glaukom og forskellige psykiatriske/adfærdsmæssige virkninger (se pkt. 4.8).

Infektion

Undertrykkelse af inflammationsrespons og immunforsvar øger modtageligheden for infektioner og sværhedsgraden af disse. Forværring af infektioner fremkaldt af bakterier, svampe, amøber eller virus ved glukokortikosteroidbehandling bør nøje overvejes. Den kliniske præsentation er ofte atypisk og alvorlige infektioner såsom sepsis og tuberkulose kan være maskerede og kan derfor nå et fremskredent stadium, før de erkendes.

Skoldkopper

Skoldkopper er et særligt problem, da denne normalt ufarlige sygdom kan blive livstruende hos immunsupprimerede patienter. Patienter, der ikke tidligere med sikkerhed har haft skoldkopper, bør rådes til at undgå tæt kontakt med personer med skoldkopper eller *herpes zoster* (helvedesild), og hvis de udsættes for smitte, bør de omgående søge lægehjælp. Forældrene til behandlede børn skal informeres om dette. Passiv immunisering med *varicella zoster immunoglobulin* (VZIG) er indiceret til smitteeksponerede ikke-immune patienter, der får behandling med systemiske glukokortikosteroider, eller som har anvendt sådanne inden for de seneste 3 måneder; dette skal gives inden for 10 dage efter det tidspunkt, hvor de blev udsat for smitte med skoldkopper. Hvis diagnosen skoldkopper bekræftes, er omgående specialistbehandling påkrævet. Behandlingen med glukokortikosteroider bør ikke stoppes, og det kan være nødvendigt at øge dosis.

Mæslinger

Patienter med nedsat immunforsvar, som har været udsat for smitte med mæslinger bør, så vidt muligt, modtage normal immunoglobulin så hurtigt som muligt efter eksponeringen.

Vacciner

Levende vacciner bør ikke gives til personer med kronisk brug af glukokortikosteroider. Antistofresponset over for andre vacciner kan være reduceret.

Patienter med leverfunktionsforstyrrelser

Baseret på erfaring hos patienter, der lider af et sent stadie af primær biliær cirrose (PBC) med levercirrose, er en øget systemisk tilgængelighed af budesonid forventet hos alle patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Budesonid er dog i en daglig dosis på 9 mg sikker og veltolereret hos patienter med leversygdom uden levercirrose. Der er ikke evidens for en særlig dosisanbefaling til patienter med ikke-cirrotiske leversygdomme eller kun svagt nedsat leverfunktion.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Øvrigt

Glukokortikosteroider kan forårsage undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA) og reducere stressresponset. I de tilfælde, hvor patienter skal opereres eller udsættes for andre stress-situationer, anbefales supplerende systemisk glukokortikosteroidbehandling.

Samtidig behandling med ketoconazol eller andre CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5).

Hos patienter med autoimmun hepatitis bør serumniveauet af transaminaser (ALAT, ASAT) evalueres med jævne mellemrum for at tilpasse dosis af budesonid tilsvarende. I løbet af den første måned af behandlingen bør niveauerne af transaminase evalueres hver anden uge, derefter mindst hver 3 måned.

Hjælpestoffer

Budesonid "Teva" indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige tilstande som fruktoseintolerans, glukose-galaktosemalabsorption eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Farmakodynamiske interaktioner

*Hjerteglykosider*

Virkningen af glykosider kan forstærkes ved kaliummangel.

*Diuretika*

Udskillelsen af kalium kan øges.

Farmakokinetiske interaktioner

*Cytochrom P450*

* *CYP3A4-hæmmere*

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Ketoconazol 200 mg 1 gang daglig p.o. øgede plasmakoncentrationen af budesonid (3 mg enkeltdosis) ca. 6 gange ved samtidig administration. Når ketoconazol blev givet 12 timer efter budesonid, steg koncentrationerne ca. 3 gange. Da der ikke foreligger tilstrækkelige data til at give dosisanbefalinger, bør kombinationen undgås.

Det er også sandsynligt, at andre potente hæmmere af CYP3A4, f.eks. ritonavir, itraconazol, clarithromycin og grapefrugtjuice vil forårsage en markant stigning i plasmakoncentrationerne af budesonid. Samtidig indtagelse bør derfor undgås.

* *CYP3A4-induktorer*

Stoffer eller lægemidler, såsom carbamazepin og rifampicin, som inducerer CYP3A4, kan reducere den systemiske, men også den lokale eksponering for budesonid i tarmslimhinden. En justering af budesoniddosis kan være nødvendig.

* *CYP3A4-substrater*

Stoffer eller lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, kan konkurrere med budesonid. Dette kan føre til en øget plasmakoncentration af budesonid, hvis det konkurrerende stof har en stærkere affinitet til CYP3A4, eller – hvis budesonid bindes stærkere til CYP3A4 – kan det konkurrerende stof øges i plasma og en dosistilpasning/reduktion af dette lægemiddel kan være påkrævet.

Forhøjede plasmakoncentrationer og øget virkning af glukokortikosteroider er beskrevet hos kvinder, som tager østrogener eller orale kontraceptiva, men dette er ikke set med orale lavdosis kombinationskontraceptiva.

Cimetidin i anbefalede doser i kombination med budesonid har en lille, betydningsløs effekt på budesonids farmakokinetik. Omeprazol har ingen virkning på budesonids farmakokinetik.

*Steroidbindende stoffer*

Potentielle interaktioner med steroidbindende, syntetiske harpikser, såsom colestyramin, og med antacida kan teoretisk ikke udelukkes. Hvis disse gives samtidig med Budesonid "Teva", kan sådanne interaktioner resultere i en reduktion af budesonids virkning. Derfor bør disse præparater ikke tages samtidig med budesonid, men med mindst 2 timers mellemrum.

Da den adrenale funktion kan være supprimeret ved behandling med budesonid, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnosticering af hypofyseinsufficiens give falske resultater (lave værdier).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Administration under graviditet skal undgås, medmindre der foreligger en tvingende grund til behandling med budesonid. Der foreligger begrænsede data af graviditeters udfald efter oral administration af budesonid til mennesker. Selvom data efter brug af inhaleret budesonid til et stort antal af gravide ikke indikerer nogen bivirkninger, bør den maksimale plasmakoncentration forventes at blive højere med oral budesonid i forhold til inhaleret budesonid. Hos drægtige dyr har budesonid vist, ligesom andre glukokortikosteroider, at forårsage abnormiteter i den føtale udvikling (se pkt. 5.3). Relevansen af dette for mennesker er ikke fastslået.

Amning

Budesonid udskilles i modermælk (data for ekskretion efter inhalation er tilgængelig).

Dog forventes kun mindre virkninger på det ammede barn efter oral indtagelse af budesonid inden for det terapeutiske område. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med budesonid seponeres/undgås, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data af budesonids påvirkning af menneskets fertilitet. I dyrestudier var fertiliteten ikke påvirket under budesonidbehandling (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende hyppigheder er anvendt for bivirkninger:

Meget almindelig: (>1/10)

Almindelig: (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig: (≥1/1.000 til <1/100)
Sjælden: (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden: (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende

data).

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| *Metabolisme og ernæring* | Almindelig | Cushings syndrom: måneansigt, truncus-lokaliseret adipositas, nedsat glucosetolerance, diabetes mellitus, hypertension, natriumretention med ødemdannelse, øget udskillelse af kalium, inaktivitet eller atrofi af binyrebark, røde striber i huden, steroid-akne, forstyrrelser i kønshormon­udskillelsen (f.eks. amenorré, hirsutisme, impotens) |
| Meget sjælden  | Væksthæmning hos børn |
| *Øjne* | Sjælden | Glaukom, katarakt, sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| *Mave-tarm-kanalen* | Almindelig | Dyspepsi, abdominalsmerter |
| Ikke almindelig  | Ulcus gastroduodeni |
| Sjælden | Pancreatitis |
| Meget sjælden | Forstoppelse |
| *Immunsystemet* | Almindelig  | Øget risiko for infektioner |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Almindelig  | Muskel- og ledsmerter, muskelsvaghed og muskeltrækninger, osteoporose |
| Sjælden | Knoglenekrose |
| *Nervesystemet* | Almindelig | Hovedpine |
| Meget sjælden | Pseudotumor cerebri inklusive papilødem hos unge |
| *Psykiske forstyrrelser* | Almindelig | Depression, irritabilitet, eufori |
| Ikke almindelig | Psykomotorisk hyperaktivitet, angst |
| Sjælden | Aggression |
| *Hud og subkutane væv* | Almindelig  | Allergisk exanthema, petekkier, langsom sårheling, kontaktdermatitis |
| Sjælden | Ekkymose |
| *Vaskulære sygdomme* | Meget sjælden | Øget risiko for trombose, vaskulitis (abstinenssyndrom efter langtidsterapi) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet*  | Meget sjælden | Træthed, utilpashed |

De fleste af bivirkningerne nævnt i dette produktresume kan også forventes ved behandling med andre glukokortikosteroider.

Undertiden kan der optræde bivirkninger, som er typiske for systemiske glukokortiko­steroider. Disse bivirkninger afhænger af doseringen, behandlingsvarigheden, samtidig eller tidligere behandling med andre glukokortikosteroider og den individuelle følsomhed.

Kliniske studier har vist, at frekvensen af glukokortikosteroid-associerede bivirkninger er lavere med oral budesonid end ved oral behandling med tilsvarende doser af prednisolon.

Forværring i eller tilbagevenden af ekstraintestinale manifestationer (især i hud og led) kan forekomme, når en patient går fra glukokortikosteroider med systemisk virkning til budesonid med lokal virkning.

Pædiatrisk population

*Bivirkninger i kliniske studier med pædiatriske patienter*

*Crohns sygdom*

I kliniske studier med budesonid 3 mg-kapsler til 82 pædiatriske patienter med Crohns sygdom var binyrebarksuppression og hovedpine de mest hyppige bivirkninger. Bivirkninger, som er typiske for glukokortikosteroider, samt andre sjældne reaktioner såsom svimmelhed, kvalme, opkastning og hyperacusis (se også pkt. 5.1) blev rapporteret.

*Autoimmun hepatitis*

Sikkerhedsdata fra en delmængde på i alt 42 pædiatriske patienter i et klinisk studie af autoimmun hepatitis viste, at de rapporterede bivirkninger ikke var anderledes og ikke hyppigere i forhold til den voksne gruppe i denne undersøgelse (se også pkt. 5.1).

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der har hidtil ikke været tilfælde med overdosering af budesonid.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Den nøjagtige mekanisme af budesonid i behandlingen af Crohns sygdom er ikke klarlagt fuldstændigt. Data fra kliniske, farmakologiske studier og kontrollerede kliniske studier indikerer stærkt, at virkningsmåden af budesonid-kapslerhovedsagelig er baseret på en lokal virkning i tarmen. Budesonid er et glukokortikosteroid med en kraftig lokal antiinflammatorisk virkning. I doser, der er klinisk ækvivalente til systemisk virkende glukokortikosteroider, giver budesonid betydelig mindre hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen og har en mindre indvirkning på inflammations-markørerne.

Farmakodynamisk virkning

Budesonid-kapsler viser en dosisafhængig indflydelse på plasmaniveauerne af kortisol, som ved den anbefalede dosis på 9 mg budesonid pr. dag ligger væsentlig lavere end for de kliniske ækvivalente effektive doser af systemiske glukokortiko­steroider.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Crohns sygdom*

*Klinisk studie af voksne patienter med Crohns sygdom*

I et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy studie hos patienter med mild til moderat Crohns sygdom (200 < CDAI < 400) med påvirkning på terminal ileum og/eller colon ascendens blev effekten af 9 mg budesonid som en enkelt daglig dosis (9 mg OD) sammenlignet med en behandling på 3 mg budesonid givet tre gange daglig (3 mg TID).

Det primære effektmål var andelen af patienter i remission (CDAI < 150) i uge 8.

I alt var 471 patienter inkluderet i studiet (fuld analysesæt, FAS), 439 patienter var i per-protokol (PP) analysesættet. Der var ingen relevante forskelle i baseline karakteristika i de to behandlingsgrupper. Ved den bekræftende analyse var 71,3 % af patienterne i remission i 9 mg OD-gruppen og 75,1 % i 3 mg TID-gruppen (PP) (p = 0,01975), hvilket viste non-inferioritet af 9 mg budesonid en gang daglig over for 3 mg budesonid 3 gange daglig.

Der blev ikke rapporteret nogen lægemiddelrelaterede alvorlige bivirkninger.

*Kliniske studier af pædiatriske patienter med Crohns sygdom*

To randomiserede, kontrollerede studier med budesonid 3 mg kapsler inkluderede patienter i alderen fra 8 til 19 år med mild til moderat aktiv Crohns sygdom (pædiatrisk Crohns sygdom-aktivitetsindeks 12,5‑40) med inflammation i ileum, inflammation samtidig i både ileum og colon eller isoleret i colon.

I et studie blev i alt 33 patienter behandlet med enten 9 mg budesonid dagligt (3 mg tre gange dagligt) i 8 uger efterfulgt af 6 mg budesonid dagligt i uge 9 og 3 mg budesonid dagligt i uge 10 eller med prednison (40 mg/dag i 2 uger, aftagende til nul i trin af 5 mg/uge). Remission (pædiatrisk Crohns sygdom-aktivitetsindeks ≤ 10) blev opnået for 9/19 (47,3 %) af patienterne i budesonidgruppen (både i uge 4 og 12) og 8/14 (57,1 % i uge 4) og 7/14 (50 % i uge 12) for patienterne i prednisongruppen.

Et andet studie inkluderede 70 børn med Crohns sygdom, hvor 2 doseringsregimer for budesonid blev sammenlignet: Patienterne i gruppe 1 blev behandlet i 7 uger med 9 mg budesonid dagligt (3 mg tre gange dagligt) efterfulgt af 6 mg budesonid dagligt (3 mg to gange dagligt) i yderligere 3 uger. I gruppe 2 blev patienterne behandlet i 4 uger med 12 mg budesonid dagligt (3 mg tre gange dagligt og 3 mg en gang dagligt) og derefter i 3 uger med 9 mg budesonid dagligt (3 mg 3 gange dagligt) og dernæst i 3 uger med 6 mg budesonid dagligt (3 mg to gange dagligt). Det gennemsnitlige fald i pædiatrisk Crohns sygdom-aktivitetsindeks i uge 7 blev defineret som det primære effekt-endpoint. Der var et relevant fald i pædiatrisk Crohns sygdom-aktivitetsindeks i begge behandlingsgrupper. Faldet var mere udtalt i gruppe 2, men forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant. Det sekundære effekt-endpoint: Forbedring (defineret som fald i pædiatrisk Crohns sygdom-aktivitetsindeks ≥ 10 point) blev set hos 51,4 % af patienterne i gruppe 1 og hos 74,3 % af patienterne i gruppe 2 (ikke statistisk signifikant); remission (pædiatrisk Crohns sygdom-aktivitetsindeks ≤ 12,5) blev set hos 42,9 % af patienterne i den første gruppe versus 65,7 % i den anden gruppe (ikke statistisk signifikant).

*Mikroskopisk colitis*

*Kliniske studier af induktion af remission ved kollagen colitis*

Sikkerhed og effekt af budesonid til induktion af remission ved kollagen colitis blev evalueret i to prospektive, dobbeltblindede (DB), randomiserede, placebokontrollerede multicenterstudier med patienter med aktiv kollagen colitis.

I et studie blev 30 patienter randomiseret til en behandling med 9 mg budesonid om dagen, 25 patienter til en behandling med 3 g mesalazin om dagen og 37 til placebo. Den primære virkningsvariabel var raten af patienter i klinisk remission, defineret som ≤ 3 afføringer om dagen. 80 % af patienterne behandlet med budesonid, 44 % af patienterne behandlet med mesalazin og 59,5 % af patienterne i placebogruppen nåede det primære endpoint (budesonid vs. placebo = 0,072). Ifølge en anden definition af klinisk remission, som også inkluderer afføringskonsistens, dvs. gennemsnitligt < 3 afføringer om dagen og gennemsnitligt < 1 vandig afføring om dagen i de sidste 7 dage før den sidste administration af forsøgslægemidlet, opnåede 80 % af patienterne i budesonidgruppen, 32,0 % af patienterne i mesalazingruppen og 37,8 % af patienterne i placebogruppen remission (budesonid vs. placebo: p < 0,0006). Budesonid var sikkert og veltolereret. Ingen af bivirkningerne i budesonidgruppen ansås for at være lægemiddelrelaterede.

I et andet studie blev 14 patienter randomiseret til en behandling med 9 mg budesonid om dagen, og 14 blev randomiseret til placebo. Den primære virkningsvariabel var klinisk respons defineret som et fald til ≤ 50 % af sygdomsaktiviteten ved baseline med klinisk sygdomsaktivitet defineret som antal afføringer i løbet af de sidste 7 dage. 57,1 % af patienterne i budesonidgruppen og 21,4 % i placebogruppen opnåede klinisk respons (p = 0,05). Budesonid var sikkert og veltolereret. Der forekom ingen alvorlige lægemiddelreaktioner i budesonidgruppen.

*Klinisk studie af vedligeholdelse af remission ved kollagen colitis*

Sikkerhed og effekt af budesonid i vedligeholdelsen af remission ved kollagen colitis blev evalueret i et prospektivt, dobbeltblindet (DB), randomiseret, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter med kollagen colitis i remission.

Det primære endpoint var andelen af patienter i klinisk remission i løbet af 52 uger. Remission blev defineret som gennemsnitligt < 3 afføringer/dag, hvoraf gennemsnitligt < 1 vandig afføring/dag i løbet af ugen før det sidste besøg og uden recidiv i løbet af det 1‑årige forløb. Recidiv blev defineret som gennemsnitligt ≥ 3 afføringer/dag, hvoraf gennemsnitligt ≥ 1 vandig afføring/dag i løbet af den forrige uge.

92 patienter blev randomiseret til behandling i den dobbeltblindede fase (44 budesonid, 48 placebo) og tog mindst en dosis af forsøgsmedicinen (fuldt analysesæt, FAS). Doseringen var 6 mg budesonid/dag skiftevis med 3 mg budesonid/dag (svarende til en gennemsnitlig daglig dosis på 4,5 mg budesonid). I den endelige analyse opnåede signifikant flere patienter i budesonidgruppen (61,4 %) sammenlignet med patienter i placebogruppen (16,7 %) det primære endpoint, hvilket påviste budesonids superioritet over placebo (p < 0,001).

*Klinisk studie af induktion af remission ved lymfocytær colitis*

Sikkerhed og effekt af budesonid i induktionen af remission ved lymfocytær colitis blev evalueret i et prospektivt, dobbeltblindet (DB), dobbelt-dummy, randomiseret, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter med aktiv lymfocytær colitis.

Det primære endpoint var raten af klinisk remission, defineret som maks. 21 afføringer, hvoraf højst 6 vandige afføringer i de sidste 7 dage før det sidste besøg.

57 patienter blev randomiseret (19 patienter i hhv. budesonidgruppen, mesalazingruppen og placebogruppen) og tog mindst en dosis af forsøgsmedicinen (budesonid: 9 mg OD; mesalazin: 3 g OD). Behandlingsvarigheden var 8 uger.

I den bekræftende analyse opnåede signifikant flere patienter i budesonidgruppen (78,9 %) sammenlignet med patienter i placebogruppen (42,1 %) det primære endpoint, hvilket påviste budesonids superioritet over placebo (p = 0,010). 63,2 % af patienterne i mesalazingruppen opnåede remission (p = 0,097).

*Autoimmun hepatitis*

*Klinisk studie af voksne patienter med autoimmun hepatitis*

I et prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret multicenterstudie blev 207 patienter med autoimmun hepatitis (AIH) uden cirrose behandlet med initiale daglige doser på 9 mg/dag budesonid (n = 102) i op til 6 måneder eller 40 mg/dag prednison (nedtrappet til 10 mg/dag, n = 105). Ved biokemisk remission blev dosis af budesonid reduceret til 6 mg/dag. Patienter fik også 1‑2 mg/kg/dag azathioprin igennem studiet. Det sammensatte primære endpoint var komplet biokemisk remission (dvs. normale serumniveauer af aspartat- og alanin-aminotransferase) uden forekomst af prædefinerede steroid-specifikke bivirkninger efter 6 måneder. Det primære endpoint blev opnået for 47 % af patienterne i budesonidgruppen og for 18 % af patienterne i prednisongruppen (p < 0,001).

Vedrørende sekundære virkningsvariabler ved 6 måneder forekom komplet biokemisk remission hos henholdsvis 60 % og 39 % af patienterne i budesonidgruppen og i prednisongruppen (p = 0,001). Henholdsvis 72 % og 47 % af patienterne i budesonidgruppen og i prednisongruppen udviklede ikke steroid-specifikke bivirkninger (p < 0,001). Det gennemsnitlige fald i IgG- og γ-globulinkoncentrationer og faldet hos andelen af patienter med forhøjede IgG og γ-globulinkoncentrationer viste ingen forskelle mellem de to behandlingsgrupper.

En åben follow-up-behandling på yderligere 6 måneder blev tilbudt alle patienter efter den kontrollerede dobbeltblindede fase. I alt 176 patienter fortsatte i den åbne fase og fik 6 mg/dag budesonid i kombination med 1‑2 mg/kg/dag azathioprin. Andelen af patienter med biokemisk remission og andelen af patienter med komplet respons (ikke statistisk signifikant) var stadig højere i den oprindelige budesonidgruppe (andelen med komplet respons var 60 % og andelen med biokemisk remission var 68,2 % ved slutningen af det åbne studie) end i den oprindelige prednisongruppe (andelen med komplet respons var 49 % og andelen med biokemisk remission var 50,6 % ved slutningen af det åbne studie).

*Klinisk studie af pædiatriske patienter med autoimmun hepatitis*

Sikkerhed og effekt af budesonid hos 46 pædiatriske patienter (11 drenge og 35 piger) i alderen 9 til 18 år blev undersøgt som en undergruppe af patienterne i ovenfor nævnte kliniske studie. 19 pædiatriske patienter blev behandlet med budesonid, og 27 fik den aktive kontrol (prednison) til induktion af remission med en daglig dosis på 9 mg budesonid. Efter 6 måneder i studiet fortsatte 42 pædiatriske patienter i yderligere 6 måneder i en åben follow-up-behandling med budesonid.

Andelen af komplette respondenter (defineret som biokemisk respons, dvs. normalisering af levertransaminaser (ASAT, ALAT) og manglende steroid-specifikke bivirkninger) hos patienter ≤ 18 år var betydeligt lavere sammenlignet med de voksne patienter. Der var ingen signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper. Efter follow-up-behandling med budesonid i yderligere 6 måneder var andelen af pædiatriske patienter med komplet respons stadig lidt lavere sammenlignet med de voksne patienter, men forskellen mellem aldersgrupperne var meget mindre. Der var ingen signifikant forskel i andelen af komplette respondenter hos dem, der oprindeligt blev behandlet med prednison, og dem, der hele tiden var blevet behandlet med budesonid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Budesonid 3 mg kapsler, som indeholder mavesyreresistent granulat, har – på grund af det specifikke overtræk af granulatet – en latensfase på 2-3 timer. Hos raske forsøgspersoner såvel som hos patienter med Crohns sygdom blev der observeret maksimale gennemsnitlige budesonid-plasmakoncentrationer på 1-2 ng/ml ca. 5 timer efter en peroral dosis af budesonid 3 mg kapsler ved en enkelt dosis på 3 mg, taget før et måltid. Dette betyder, at den maksimale udløsning finder sted i den terminale ileum og caecum, betændelsens hovedområde ved Crohns sygdom.

Hos patienter med ileostomi svarer udløsningen af budesonid fra budesonid 3 mg kapsler til den, der ses hos raske forsøgspersoner eller patienter med Crohns sygdom. Det er vist, at hos patienter med ileostomi findes ca. 30-40 % af det frigjorte budesonid stadig i ileostomiposen, hvilket indikerer, at en betydelig mængde budesonid fra budesonid 3 mg kapsler normalt vil blive overført til colon.

Samtidig indtagelse af føde kan forsinke frigørelsen af granulatet fra maven med 2-3 timer, hvilket forlænger latensfasen med ca. 4-6 timer, uden ændring i absorptionsgraden.

Fordeling

Budesonid har et højt fordelingsvolumen (ca. 3 l/kg). Den gennemsnitlige plasmaprotein-binding er mellem 85 og 90 %.

Biotransformation

Budesonid gennemgår omfattende biotransformation i leveren (ca. 90 %) til metabolitter med lav glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten af hoved-metabolitterne, 6β-hydroxybudesonid og 16α-hydroxyprednisolon, er mindre end 1 % af budesonids.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er ca. 3-4 timer. Den systemiske tilgængelighed hos raske forsøgspersoner såvel som hos fastende patienter med Crohns sygdom er ca. 9-13 %. Clearancehastigheden er ca. 10-15 l/min for budesonid, bestemt ved HPLC-baserede metoder.

Særlige patientgrupper

*Leversygdomme*

En væsentlig del af budesonid metaboliseres i leveren. Den systemiske eksponering af budesonid kan være øget hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af et fald i budesonid metabolisme via CYP3A4. Det afhænger af typen og sværhedsgraden af leversygdom.

*Pædiatriske patienter*

Farmakokinetikken af budesonid blev evalueret hos 12 pædiatriske patienter med Crohns sygdom (alder: 5 til 15 år). Efter flere doser af budesonid (3 x 3 mg budesonid i en uge), var den gennemsnitlige AUC af budesonid i løbet af dosisintervallet omkring 7 ng t/ml, og Cmax ca. 2 ng/ml. Fordeling af oral budesonid (3 mg, enkeltdosis) hos pædiatriske patienter var tilsvarende voksnes.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data i akutte, subkroniske og kroniske toksikologiske undersøgelser med budesonid har vist atrofi af thymus og binyrebarken og en reduktion især af lymfocytter. Disse virkninger var mindre udprægede eller i samme størrelsesorden som observeret med andre glukokortikosteroider. Ligesom med andre glukokortikosteroider og afhængig af dosis, varighed og afhængig af sygdommene, kan disse steroidvirkninger også have betydning for mennesker.

Budesonid havde ingen mutagene virkninger i en række *in vitro-* og *in vivo*-tests.

Et let øget antal af basofile hepatiske foci blev observeret i undersøgelser over længere tid med budesonid i rotter, og i cancerogenicitetsundersøgelser blev en øget forekomst af primære hepatocellulære neoplasmer, astrocytomer (hos hanrotter) og mammatumorer (hunrotter) iagttaget. Disse tumorer skyldes sandsynligvis den specifikke steroidreceptor­virkning, den øgede metaboliske byrde på leveren og anabolske virkninger, dvs. virkninger, som også er kendt fra andre glukokortikosteroider i rotteundersøgelser og derfor repræsenterer en klassevirkning. Ingen lignende virkninger er nogen sinde blevet observeret for budesonid hos mennesker, hverken i kliniske studier eller fra spontane rapporteringer.

Generelt har prækliniske data ikke vist nogen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og carcinogenicitet.

Hos drægtige dyr har budesonid, ligesom andre glukokortikosteroider, vist sig at forårsage abnormiteter ved udvikling af fostre. Relevansen af dette for mennesker er ikke fastslået (se også pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Indhold i kapslerne

Saccharosekugler (saccharose, majsstivelse)

Macrogol polyvinylalkohol copolymer

Glycerol monocaprylocaprat (type I)

Polyvinylalkohol

Methacrylsyre - methyl­methacrylat copolymer (1:1)

Methacrylsyre - methyl­methacrylat copolymer (1:2)

Ammoniummethacrylat copolymer (type B)

Ammoniummethacrylat copolymer (type A)

Triethylcitrat (E1505)

Talcum (E553b)

Kapselskal

Brilliant blue FCF (E133)

Quinolingult (E104)

Erytrosin (E 127)

Titandioxid (E 171)

Natriumlaurilsulfat

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 18 måneder.

Beholder: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisblister af PVC/PVdC-aluminium med 20×1, 50×1, 60×1, 90×1, 100×1 eller 120×1 kapsler.

HDPE-beholdere med børnesikret PP-lukning med aluminiumforsegling med 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlig forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65596

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. oktober 2024