

30. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Cortiment, depottabletter**

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

 30049

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cortiment

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én depottablet indeholder 9 mg budesonid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat 50 mg.

Indeholder lecithin fra sojaolie.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter.

Hvid til off-white, rund, bi-konveks, filmovertrukket, enterotablet, diameter ca. 9,5 mm, tykkelse ca. 4,7 mm, præget med "MX9" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cortiment er indiceret for voksne til:

* induktion af remission hos patienter med mild til moderat aktiv colitis ulcerosa (UC), hvor behandling med 5-ASA ikke er tilstrækkelig
* induktion af remission hos patienter med aktiv mikroskopisk colitis (MC).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

Colitis ulcerosa og mikroskopisk colitis:

Den anbefalede daglige dosis til induktion af remission er én tablet 9 mg om morgenen, i op til 8 uger.

Når behandlingen afbrydes, kan det være nyttigt gradvist at reducere dosis (for yderligere oplysninger om seponering, se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Cortiments sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, derfor anbefales brugen i pædiatrisk population ikke, før der foreligger yderligere data.

*Ældre*

Der anbefales ingen særlig dosisjustering. Erfaringerne med brugen af Cortiment hos ældre er begrænset.

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Cortiment 9 mg er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion, derfor bør der udvises forsigtighed ved administration og disse patienter bør monitoreres.

Administration

Én Cortiment 9 mg tablet indtages oralt om morgenen, med eller uden mad. Tabletten skal synkes med et glas vand og må ikke deles, knuses eller tygges, da filmovertrækket skal sikre en forlænget frigivelse af lægemiddelstof.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Cortiment tabletter bør bruges med forsigtighed hos patienter med infektioner, hypertension, diabetes mellitus, osteoporose, mavesår, glaukom eller katarakt, eller ved arvelig disposition for diabetes eller glaukom samt ved andre tilstande hvor brugen af glukokortikoider kan have uønsket effekt.

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 oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Nedsat leverfunktion kan påvirke eliminering af glukokortikoider herunder budesonid, og kan give en højere systemisk tilgængelighed. Vær opmærksom på mulige systemiske bivirkninger. Potentielle systemiske bivirkninger omfatter glaukom.

Ved seponering, kan det være nyttigt gradvist at reducere dosis i samråd med den behandlende læge.

Behandling med Cortiment tabletter resulterer i et lavere systemisk steroidniveau end konventionel oral glykokortikoid-behandling. Skift fra anden steroidbehandling kan resultere i symptomer relateret til en ændring i det systemiske steroidniveau. Nogle patienter kan få uspecifikke symptomer under seponeringsfasen, f.eks. muskel og ledsmerter. En almen utilstrækkelig kortikosteroid effekt bør mistænkes hvis, i sjældne tilfælde, symptomer som træthed, hovedpine, kvalme og opkast forekommer. I disse tilfælde kan en midlertidig øgning i dosis af det systemiske kortikosteroid være nødvendigt.

Da kortikosteroider har en kendt immunologisk effekt, vil samtidig administration af Cortiment tabletter sandsynligvis reducere immunresponset på vacciner.

Samtidig behandling med ketoconazol eller andre potente CYP3A4 hæmmere bør undgås. Hvis dette ikke er muligt, bør perioden mellem behandlingerne være så lang som muligt, og en reduktion i dosis af Cortiment kan overvejes (se også pkt. 4.5). Efter en markant indtagelse af grapefrugtjuice (som overvejende hæmmer CYP3A4-aktiviteten i tarmslimhinden), vil den systemiske eksponering til oral budesonid ca. fordobles. Som med andre lægemidler, der primært bliver metaboliseret gennem CYP3A4, bør regelmæssig indtagelse af grapefrugt eller grapefrugtjuice samtidig med budesonid administrationen undgås (andre juice såsom appelsinjuice eller æblejuice hæmmer ikke CYP3A4 aktiviteten). Se også pkt. 4.5.

Cortiment tabletter indeholder lecithin (sojaolie). Hvis en patient er overfølsom over for jordnødder eller soja, må Cortiment ikke anvendes.

Cortiment tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med sjældne arvelige problemer som galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

Følgende advarsler og forsigtighedsregler er generelle for kortikosteroider:

* Adrenokortical suppression er observeret, når patienter overføres fra systemisk kortikosteroid behandling med højere systemisk effekt.
* Suppression af det inflammatoriske respons og af immunsystemet øger modtageligheden for infektioner.
* Kortikosteroider kan medføre supression af HPA-aksen og reducere stressresponset. Hos patienter som gennemgår kirurgi eller udsættes for andre påvirkninger anbefales en supplerende systemisk kortikosteroidbehandling.
* Skoldkopper og mæslinger kan blive mere alvorlig hos patienter på orale glukokortikoider. Der skal udvises særlig forsigtighed for at undgå eksponering hos patienter, som ikke tidligere har haft disse sygdomme. Hvis patienter er smittet eller mistænkes for at være smittet, bør en reduktion eller afbrydelse af glykokortikosteroid behandlingen overvejes i samråd med den behandlende læge.
* Systemiske bivirkninger af steroider kan forekomme, især ved høje doser og i længere perioder. Sådanne bivirkninger kan omfatte Cushings syndrom, binyrebarksuppression, væksthæmning, nedsat knogletæthed, katarakt, glaukom og meget sjældent en lang række psykiatriske/adfærdsmæssige bivirkninger (se pkt. 4.8).
* Når der overvejes brug af systemisk kortikosteroider, er særlig forsigtighed påkrævet når patienten eller dennes førstegradsslægtninge har nuværende eller tidligere alvorlig affektive lidelser.
* Ændring af behandling fra høj systemisk kortikosteroid kan sommetider afsløre allergier, f.eks. rhinitis og eksem, der tidligere var kontrolleret af det systemiske lægemiddel.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Budesonid bliver primært metoboliseret af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Hæmmere af disse enzymer, er f.eks. ketokonazol, intrakonazol, HIV protease hæmmere (herunder cobistat-holdige lægemidler) og grapefrugtjuice. Det forventes at samtidig behandling med CYP3A hæmmere øger den systemiske eksponering af budesonid flere gange og risikoen for systemiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Hvis behandlinger er kombineret, bør perioden mellem dosering af kombinerede behandlinger være så lang som muligt, og en reduktion i dosis af budesonid kan også overvejes. Det er usandsynligt at budesonid hæmmer andre lægemidler der metaboliseres via CYP3A4, da budesonid har lav affinitet til enzymet.

Samtidig behandling med CYP3A4-inducerere så som carbamazepin kan reducere budesonid eksponeringen, hvilket kan kræve en dosisøgning.

Kortikosteroid-interaktioner kan udgøre en betydelig fare for udvalgte patienter i behandling med hjerteglycosider (øget virkning som følge af reducerede kalium niveauer) og diuretika (øget elimination af kalium).

Øgede plasmakoncentrationer og øget virkning af kortikosteroider er blevet observeret hos kvinder, som er i behandling med østrogener og kontraceptive steroider. Ingen sådan effekt er dog observeret med budesonid og samtidig indtagelse af oral lavdosis kombinationskontraceptiva.

Selvom det ikke er undersøgt, kan samtidig administration af cholestyramin eller antacida reducere budesonids optagelse, i lighed med andre stoffer. Derfor bør præparaterne ikke tages samtidigt med budesonid, men med mindst to timers mellemrum.

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

Idet binyrefunktion kan undertrykkes, er det muligt at en ACTH stimuleringstest til diagnosticering af hypofyseinsufficiens viser falske resultater (lave værdier)

**4.6 Graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der er ingen data om virkningen af Cortiment på fertilitet hos mennesker. Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter efter behandling med budesonid.

*Graviditet*

Data ved brug af inhaleret budesonid i et meget stort antal eksponerede graviditeter indikerer ingen bivirkninger. Selv om der ikke er data for udfald af graviditeter efter oral administration er biotilgængeligheden efter oral administration lav. I dyreforsøg, viste kortikosteroider sig at være skadeligt ved høje eksponeringer (se pkt. 5.3). Cortiment bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

*Amning*

Budesonid udskilles i modermælken.

Vedligeholdelsesbehandling med inhaleret budesonid (200 eller 400 mikrogram to gange dagligt) hos astmatiske ammende kvinder er forbundet med ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos ammede spædbørn.

I en farmakokinetisk undersøgelse var den estimerede daglige dosis til spædbørn 0,3% af den daglige moderdosis for begge dosisniveauer, og den gennemsnitlige plasmakoncentration hos spædbørn blev anslået til at være 1/600 af koncentrationerne, der blev observeret i moderens plasma, under forudsætning af fuldstændig oral biotilgængelighed hos spædbarnet.

Budesonidkoncentrationer i spædbarnsplasmaprøver var alle mindre end kvantificeringsgrænsen. Baseret på data fra inhaleret budesonid og det faktum, at budesonid udviser lineære PK-egenskaber inden for de terapeutiske dosisintervaller efter indhaleret, oral og rektal administration, forventes eksponering af budesonid hos det ammende barn at være lavt ved terapeutiske doser af budesonid. Disse data understøtter fortsat brug af budesonid, oral og rektal administration under amning.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af Cortiment på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal det tages i betragtning, at svimmelhed og træthed kan forekomme (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med Cortiment er præsenteret i tabel 1.

Bivirkninger rapporteret for den terapeutiske klasse er præsenteret i tabel 2.

I kliniske fase II og III studier var forekomsten af bivirkninger af Cortiment tabletter sammenlignelig med placebo, ved den anbefalede dosis på 9 mg/dag. De fleste bivirkninger var af mild til moderat intensitet og af ikke-alvorlig karakter.

De rapporterede bivirkninger er listet efter følgende hyppighed: 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).

**Tabel 1; Cortiment lægemiddelrelaterede bivirkninger rapporteret under kliniske forsøg ved mere end et tilfælde (N=255)**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA System-organklasser** | Foretrukket term for bivirkning |
| **Almindelig** | **Ikke almindelig** |  |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Influenza |  |
| Blod og lymfesystem |  | Leukocytose |  |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed | Humørsvingninger |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed |  |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeØvre abdominal smerterAbdominal distensionMavesmerterTør mundDyspepsi | Flatulens  |  |
| Hud og subkutane væv | Akne |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi | RygsmerterMuskel kramper |  |
| Almene symptomer og reaktioner på admini-strationsstedet | Træthed | Perifere ødemer  |  |
| Undersøgelser | Nedsat blodkortisol |  |  |

Tabel 2; Bivirkninger rapporteret for den terapeutiske klasse (Intestinale antiinflammatoriske midler, kortikosteroider med lokal virkning i tarmen, budesonide)

| MedDRA System-organklasser | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
| Immunsystemet  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| Det endokrine system | Cushingoid træk |  |  | Væksthæmning hos børn\* |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Adfærdsmæssige ændringer som f.eks nervøsitet, søvnløshed og humørsvingningerDepression | Psykomotorisk hyperaktivitetAngst | Aggression |  |
| Nervesystemet |  | Rysten |  |  |
| Øjne |  |  | Katarakt inklusiv subkapsulær kataraktGlaukomSløret syn (se også pkt. 4.4) |  |
| Hjerte | Hjertebanken |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Dyspepsi |  |  |  |
| Hud og subkutane væv | Hud reaktioner (urticaria, exanthem) |  | Ekkymose |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskel kramper |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae  | Menstruations-forstyrrelser |  |  |  |

\* Bemærk Cortiment anbefales ikke til brug hos børn (se 4.2)

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

Bivirkninger typisk for systemiske kortikosteroider (f.eks cushingoid træk og væksthæmning) kan opstå. Disse bivirkninger er afhængig af dosis, behandlingstid, samtidig og tidligere kortikosteroidindtag og individuel følsomhed.

*Pædiatrisk population:*

Ingen data til rådighed

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**

Grundet den lave systemiske tilgængelighed af Cortiment, vil en akut overdosering selv ved meget høje doser, ikke forventes at føre til en akut klinisk krise. I tilfælde af akut overdosering, er der ingen specifik antidot tilgængelig. Behandlingen består af understøttende og symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 07 EA 06. Intestinal antiinflammatoriske midler, kortikosteroider med lokal virkning i tarmen.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Den nøjagtige virkningsmekanisme af budesonid til behandling af UC og MC er ikke fuldt forstået. Budesonid inhiberer mange inflammatoriske processer, herunder cytokinproduktion, inflammatorisk celle aktivering og ekspression af adhæsionsmolekyler på endotelceller og epitelceller. Ved doser svarende til prednisolon, giver budesonid betydeligt mindre HPA-akse suppression og har en mindre indvirkning på inflammatoriske markører.

Data fra kliniske farmakologiske og farmakokinetiske forsøg viser, at virknings­mekanismen for Cortiment depottabletter er baseret på en lokal virkning i tarmen.

Farmakodynamisk virkning

MMX teknologi med forlænget frigivelse er kendetegnet ved en multi-matrix-struktur som er beklædt med et gastro-resistent overtræk, der opløses i tarmen ved en pH større end 7. Når Cortiment administreres, vil det gastro-resistente overtræk beskytte tabletten under transit gennem ventriklen og duodenum indtil den nedre del af tyndtarmen. Når det gastro-resistente overtræk opløses, vil væsken i tarmen komme i kontakt med de hydrofile matrixpolymerer, som begynder at svulme op, indtil en viskøs gelmatrix er dannet. Væsken, der trænger ind i gelmatrixen opløser det aktive stof i den lipofile matrix. Budesonid frigives herved i tarmkanalen med en kontrolleret hastighed gennem hele kolon.

Budesonid er et glukokortikoid der anvendes i behandlingen af inflammatorisk tarmsygdom. Det har en lokal antiinflammatorisk effekt, men sænker ikke kortisolniveauerne i samme omfang som systemiske glucokortikoider gør.

Klinisk virkning og sikkerhed

Colitis ulcerosa:

To randomiserede, kontrollerede kliniske fase III studier er udført med1022 voksne patienter med mild til moderat aktiv UC. 255 patienter blev behandlet i 8 uger med én Cortiment depottablet 9 mg per dag. Inkluderede patienter var enten ubehandlede (naive) (42% ITT), eller ukontrollerede på 5-ASA (58% ITT). Begge studier havde en reference arm, henholdsvis mesalazin (Asacol) og budesonid (Entocort) for at vise sensitivitet for metoden. Definitionen af remission var i begge studier en UCDAI score på ≤1, med score =0 for rektal blødning og afføringsfrekvens, normal mucosa (”no friability”) og ≥1 point for reduktion i endoscopy score.

Effekt af Cortiment 9 mg depottablet på det primære endpoint:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studie | **Cortiment 9 mg**Remission (%) | **Placebo**Remission (%) | P = |
| Studie CB-01-02/01 | 17.9 | 7.4 | 0.0143 |
| Studie CB-01-02/02 | 17.4 | 4.5 | 0.0047 |

Begge studier viste en statistisk signifikant forskel for Cortiment 9 mg i forhold til placebo, på hhv 10,4% og 12,9%.

5-ASA er standard behandlingen ved mild til moderat UC. Resultater af en direkte sammenligning mellem Cortiment og 5-ASA er ikke tilgængelige. Placeringen i terapeutisk behandling er derfor endnu ikke etableret. Nogle patienter kan have gavn af initialbehandling med Cortiment.

Data for indikationen mikroskopisk colitis (kollagenøs colitis og lymfocytisk colitis) er præsenteret nedenfor. Disse data kommer fra studier på budesonid-produktet Entocort. Den systemiske tilgængelighed af dette produkt svarer til budesonid-produktet Cortiment (se afsnit 5.2).

Kollagenøs colitis:

To randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede induktionsundersøgelser af varighed på seks og otte uger undersøgte de kliniske og histologiske virkninger af budesonid 9 mg/dag i behandlingen af ​​kollagenøs colitis. I den første undersøgelse blev 23 patienter randomiseret til budesonid 9 mg/dag og 22 patienter til placebo i 6 uger. Graden af ​​klinisk remission var signifikant højere (p <0,001) i budesonid-gruppen end i placebo-gruppen 86,9% mod 13,6%. Histologisk forbedring blev observeret hos 14 patienter i budesonid-gruppen (60,9%) og hos én patient i placebo-gruppen (4,5%; p <0,001). I den anden undersøgelse blev 10 patienter randomiseret til budesonid i 8 uger (9 mg/dag 4 uger, 6 mg/dag 2 uger og 3 mg/dag 2 uger) og ti til placebo. Alle 10 patienter, der modtog budesonid, havde en klinisk respons sammenlignet med to i placebo-gruppen (p <0,001).

To åbne undersøgelser (indkøringsfase af randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede vedligeholdelsesundersøgelser) undersøgte effektiviteten af ​​budesonid 9 mg/dag i 6 uger. I den første undersøgelse opnåede 46 patienter (96%) klinisk remission inden for 2-30 (gennemsnit 6,4) dage med markante forbedringer i afføringskonsistensen. I den anden undersøgelse, af de 42 patienter, der startede undersøgelsen, var 34 patienter (81%) i klinisk remission (gennemsnitlig afføringsfrekvens på tre eller færre pr. dag) i uge 6.

Lymfocytisk colitis:

Evidensen for denne indikation er begrænset til en randomiseret, dobbeltblind placebokontrolleret undersøgelse hos 15 lymfocytiske colitis-patienter. Elleve forsøgspersoner blev behandlet med budesonid-produkt Entocort i en dosis på 9 mg/dag, og fire patienter fik placebo i 8 uger. En klinisk respons (defineret som mindst 50% forbedring i hyppigheden af ​​tarmbevægelser) blev set i 25% af placebo-gruppen mod 91% i budesonid-gruppen (p = 0,03).

Pædiatrisk population
Cortiment er ikke undersøgt for den pædiatriske population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral dosering af ren mikroniseret lægemiddelsstof, forekommer absorptionen at være fuldstændig. En stor del af det uformulerede lægemiddel absorberes fra ilium og den ascenderende del af kolon.

Den systemiske tilgængelighed af budesonid efter en enkelt administration af Cortiment depottablet i raske frivillige blev sammenlignet med Entocort og resultatet var sammenlignelig, ca. 10 %, hvilket skyldes first pass metabolisme i leveren. Budesonids maksimale plasmakoncentration er cirka 1,3-1,8 ng / ml 13-14 timer efter administration. Administration af Cortiment tabletter samtidig med mad havde ingen klinisk relevant effekt på absorptionen. Det er vist, at der ikke er risiko for akkumulering af lægemiddelstof ved gentagen dosering.

Fordeling

Budesonid har en høj fordelingsvolumen (ca. 3 l/kg). Plasmaproteinbinding er i gennemsnit 85-90 %.

Biotransformation

Budesonid gennemgår en omfattende biotransformation i leveren til metabolitter med lav glukokortikoid aktivitet. Glukokortikoid aktivitet af primær metabolitterne 6β-hydroxybudesonid og 16α-hydroxyprednisolon, er mindre end 1% af budesonids. Metabolismen af budesonid medieres primært af CYP3A, en underfamilie af cytokrom P450.

Elimination

Eliminationshastigheden af budesonid er begrænset af absorptionen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/min).

Pædiatrisk population

Ingen data eller erfaring er tilgængelig for farmakokinetikken af Cortiment tabletter i den pædiatriske population.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Et præklinisk toksikologisk og toksikokinetisk studie sammenligner Cortiment tabletter med en eksisterende formulering med modificeret udløsning af budesonid (Entocort® EF 3 mg kapsler, AstraZenecas) i cynomolgus-aber. Dette studie bekræftede at Cortiment resulterer i en forsinket maksimaleksponering og mindsker den totale eksponering i forhold til den eksisterende formulering af budesonid og samtidig opretholdes fuldstændig sammenlignelig toksikologisk profil.

Prækliniske data har vist, at budesonids påvirkning er mindre alvorlig eller ligner andre glukokortikoiders påvirkninger, såsom vægtøgning, atrofi af binyrerne og thymus og påvirkning af leukocyttal. Som med andre glukokortikosteroider, og afhængigt af dosis, varighed og sygdom, kan disse steroid-påvirkninger også være relevant for mennesker.

Budesonid havde ingen effekt på fertiliteten hos rotter. Hos drægtige rotter og kaniner, har budesonid, ligesom andre glukokortikosteroider, vist sig at forårsage fosterdød og misdannelser (mindre kuldstørrelse, intrauterin føtal væksthæmning og skeletabnormiteter). For nogle glukokortikoider er der rapporteret ganespalte hos dyr. Relevansen af disse fund for mennesker er ikke fastslået (se også pkt. 4.6).

Budesonid havde ingen mutagene effekter i en række *in vitro-* og *in vivo-*forsøg. Der blev observeret et let øget antal basofile hepatiske foci i langtids rottestudier med budesonid, og i karcinogenicitetstudier blev der observeret en øget forekomst af primære hepatocellulære neoplasmer, astrocytomer (hos hanrotter) og mammatumorer (i hunrotter). Disse tumorer skyldes sandsynligvis den specifikke steroidreceptor påvirkning, øget metabolisk byrde og anabolske påvirkninger på leveren. Disse effekter er også kendt fra rottestudier med andre glukokortikosteroider, og repræsenterer derfor en klasse-effekt hos disse arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tablet kerne

Stearinsyre (E570)

Lecithin (soja) (E322)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Lactosemonohydrat
Silica, kolloid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletfilmovertræk
Methacrylsyre–methylmethacrylat copolymer (1: 1)

Methacrylsyre–methylmethacrylat copolymer (1: 2)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Triethylcitrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i polyamid/aluminium/PVC-folie blisterkort med en folie af aluminium, indlagt i en kartonæske.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50, 60 eller 80 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ferring Lægemidler A/S

Amager Strandvej 405

2770 Kastrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

56921

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. marts 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. maj 2022