

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budenofalk 3 mg enterokapsel, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 3 mg budesonid.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje kapsel innehåller 240 mg sackaros och 12 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård (enterokapsel).

Rosa kapsel innehållande vita magsaftresistenta granulat.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Crohns sjukdom

Induktion av remission hos patienter med mild till måttlig aktiv Crohns sjukdom i ileum och/eller colon ascendens.

- Mikroskopisk kolit

- Autoimmun hepatit

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Crohns sjukdom*

##### Induktion av remission

Den rekommenderade dygnsdosen är 3 kapslar en gång dagligen på morgonen, eller en kapsel (innehållande 3 mg budesonid) tre gånger dagligen (morgon, middag och kväll; motsvarande en total dygnsdos på 9 mg budesonid) om detta är bekvämare för patienten.

##### Behandlingslängd

Behandlingslängden vid aktiv Crohns sjukdom ska begränsas till 8 veckor.

*Mikroskopisk kolit*

##### Induktion av remission

Den rekommenderade dosen är 3 kapslar en gång dagligen på morgonen (motsvarande en dygnsdos på 9 mg budesonid).

##### Underhåll vid remission

Underhållsbehandling ska endast sättas in hos patienter med ofta återkommande symtom på mikroskopisk kolit efter framgångsrik induktionsbehandling. En doseringsregim med två kapslar en gång dagligen på morgonen (6 mg budesonid) eller två kapslar en gång dagligen på morgonen alternerat med en kapsel dagligen på morgonen (motsvarande en genomsnittlig dygnsdos på 4,5 mg budesonid) kan användas, beroende på patientens individuella behov. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

#### Behandlingslängd

Behandlingslängden vid aktiv mikroskopisk kolit ska begränsas till 8 veckor.

Vid underhållsbehandling ska behandlingseffekten utvärderas regelbundet för att bedöma om fortsatt behandling är nödvändig, senast 12 månader efter insättning av underhållsbehandling.

Underhållsbehandling ska endast pågå i mer än 12 månader om nyttan för den enskilda patienten anses överväga riskerna.

#### *Autoimmun hepatit*

#### Induktion av remission

För induktion av remission (dvs. normalisering av förhöjda laborativa parametrar) är den rekommenderade dygnsdosen en kapsel (innehållande 3 mg budesonid) tre gånger dagligen (morgon, middag och kväll; motsvarande en total dygnsdos på 9 mg budesonid).

#### Underhåll vid remission

Efter uppnådd remission är den rekommenderade dygnsdosen en kapsel (innehållande 3 mg budesonid) två gånger dagligen (en kapsel på morgonen och en kapsel på kvällen; motsvarande en total dygnsdos på 6 mg budesonid).

Om transaminaserna ALAT och/eller ASAT ökar under underhållsbehandling bör dosen ökas till tre kapslar dagligen (motsvarande en total dygnsdos på 9 mg budesonid) som beskrivet för induktion av remission.

Hos patienter som tolererar azatioprin bör budesonid kombineras med azatioprin vid behandling för induktion samt underhåll vid remission.

#### Behandlingslängd

För induktion av remission bör en total dygnsdos på 9 mg ges tills remission uppnås. Därefter, för underhåll vid remission bör en total dygnsdos på 6 mg budesonid ges. Underhållsbehandling vid remission vid autoimmun hepatit bör fortsätta åtminstone 24 månader. Den kan avslutas endast om biokemisk remission är konstant bibehållen samt om inga tecken på inflammation finns vid leverbiopsi.

#### Avslut av behandling

Behandling med Budenofalk 3 mg bör inte avbrytas tvärt, utan sättas ut gradvis (genom reducering av dosen). Gradvis dossänkning över en period på 2 veckor rekommenderas.

#### Pediatrik population

#### Barn under 12 års ålder

Budenofalk 3 mg ska inte tas av barn yngre 12 år eftersom erfarenhet av behandling i denna åldersgrupp är otillräcklig och det finns en möjlig ökad risk för hämmad binjurefunktion inom denna åldersgrupp.

#### Ungdomar i åldern 12 till 18 år

Säkerhet och effekt för Budenofalk 3 mg för barn i åldern 12-18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för unga patienter (12-18 år) med Crohns sjukdom eller autoimmun hepatit finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringssätt

Kapslarna, som innehåller magsaftresistenta granulat, ska tas ungefär en halvtimme före måltid och sväljas hela med riklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

### 4.3 Kontraindikationer

Budenofalk 3 mg får inte ges till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- levercirros.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Budenofalk 3 mg leder till lägre systemiska steroidnivåer än vanlig peroral glukokortikoidbehandling. Vid övergång från annan glukokortikoidbehandling kan symtom som har samband med förändringen av systemiska steroidnivåer uppkomma. Försiktighet krävs hos patienter med tuberkulos, hypertension, diabetes mellitus, osteoporos, peptiskt magsår, glaukom, katarakt, hereditet för diabetes eller glaukom, eller andra tillstånd där glukokortikoider kan leda till biverkningar.

Detta läkemedel är inte lämpligt för patienter med Crohns sjukdom i övre delen av mag-tarmkanalen.

På grund av den företrädesvis lokala verkningsmekanismen kan positiva effekter hos patienter som lider av extraintestinala symptom (t.ex. i ögon, hud, leder) inte förväntas.

Systemiska effekter av glukokortikosteroider kan förekomma, särskilt vid förskrivning i höga doser och under långa perioder. Dessa effekter kan inkludera Cushings syndrom, adrenal suppression, tillväxthämning, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och psykiska effekter/beteendeförändringar (se avsnitt 4.8).

#### Infektion

Hämning av det inflammatoriska svaret och immunfunktionen ökar känsligheten för infektioner och svårighetsgraden av dessa. Risken för försämring av bakterie-, svamp-, amöba- och virusinfektioner vid glukokortikoidbehandling bör nog övervägas. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner, t.ex. septikemi och tuberkulos kan maskeras, och därför nå ett avancerat stadium innan de upptäcks.

#### Vattkoppor

Vattkoppor skall särskilt beaktas eftersom den här vanligen lindriga sjukdomen kan vara livshotande hos immunsupprimerade patienter. Patienter utan säkerställd anamnes på vattkoppor skall avrådas från nära kontakt med personer med vattkoppor eller herpes zoster och skall om de exponeras omedelbart kontakta läkare. Om patienten är ett barn måste föräldrarna få ovanstående råd. Exponerade, icke-immuna patienter som får behandling med systemiska glukokortikoider eller som fått sådan behandling under de föregående tre månaderna måste få passiv immunisering med varicella zoster immunoglobulin (VZIG). Denna bör ges inom 10 dagar efter exponering av vattkoppor. Om diagnosen vattkoppor bekräftats krävs specialistvård och omedelbar behandling. Glukokortikoidbehandlingen skall inte sättas ut och dosen kan behöva ökas.

#### Mässling

Patienter med nedsatt immunförsvar som har kommit i kontakt med mässling bör, om möjligt, få behandling med vanliga immunoglobuliner så snart som möjligt efter exponeringen.

#### Vaccin

Levande vaccin bör inte ges till personer som alltid använder glukokortikoider. Antikroppssvaret på andra vaccin kan vara nedsatt.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på erfarenhet från patienter med framskriden primär biliär cirros (PBC) med levercirros förväntas en ökad systemisk tillgänglighet av budesonid hos alla patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med leversjukdom utan levercirros var budesonid i dagsdoser om 9 mg

säkert och tolererades väl. Det finns inget stöd om att en specifik dosrekommendation för patienter med icke-cirrotiska leversjukdomar eller bara lätt nedsatt leverfunktion är nödvändig.

### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

### Övriga

Glukokortikoider kan leda till hämning av HPA-axeln (hypotalamus, hypofys, binjurebark) och minska stressvaret. Hos patienter som skall genomgå en operation eller som är utsatta för annan stress rekommenderas kompletterande systemisk glukokortikoidbehandling.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Budenofalk 3 mg kapsel innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos- eller fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption, sukras-isomaltas-brist eller total laktasbrist.

Hos patienter med autoimmun hepatit bör serumnivåer av transaminaser (ALAT, ASAT) utvärderas med regelbundna intervall för lämplig anpassning av budesoniddosen. Under första behandlingsmånaden bör transaminasnivåer utvärderas varannan vecka, därefter åtminstone var tredje månad.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Hjärtglykosider*

Effekten av glykosiden kan förstärkas av kaliumbrist.

#### *Saluretika*

Kaliumutsöndringen kan öka.

### Farmakokinetiska interaktioner

#### *Cytokrom P450*

##### *- CYP3A4-hämmare:*

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Samtidig administrering av ketokonazol 200 mg per oralt en gång dagligen ledde till en cirka 6-faldig ökning av plasmakoncentrationen av budesonid (3 mg engångsdos). När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen ungefär 3-faldigt. Eftersom det inte finns tillräckligt med data för att ge dosrekommendationer bör kombinationen undvikas.

Andra potenta hämmare av CYP3A4, t.ex. ritonavir, itraconazol, klaritromycin och grapefruktjuice kan sannolikt också leda till en betydande ökning av plasmakoncentrationerna av budesonid. Samtidigt intag av budesonid bör således undvikas.

##### *- CYP3A4-inducerare*

Substanser eller läkemedel, som karbamazepin och rifampicin, som inducerar CYP3A4, kan minska den systemiska men även den lokala exponeringen av budesonid i tarmslemhinnan. En justering av budesoniddosen kan bli nödvändig.

- *CYP3A4*-substrat

Substanser eller läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 kan konkurrera med budesonid. Detta kan leda till ökad plasmakoncentration av budesonid om den konkurrerande substansen har en högre affinitet till CYP3A4, eller, om budesonid binder starkare till CYP3A4, kan den konkurrerande substansen öka i plasma och en anpassning/minskning av dosen av denna substans kan bli nödvändig.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av glukokortikosteroider har rapporterats hos kvinnor som också använder östrogen eller p-piller. Detta har dock inte observerats med perorala lågdos kombinerade p-piller.

Cimetidin i rekommenderade doser i kombination med budesonid har en liten men obetydlig effekt på farmakokinetiken för budesonid. Omeprazol har ingen effekt på farmakokinetiken för budesonid.

#### Steroidbindande substanser

Teoretiskt kan eventuella interaktioner med steroidbindande syntetiska hartser, t.ex. kolestyramin och antacida inte uteslutas. Om dessa administreras samtidigt som Budenofalk 3 mg kan sådana interaktioner leda till en minskad effekt av budesonid. Dessa läkemedel bör således inte tas samtidigt, utan med minst två timmars mellanrum.

Eftersom binjurens funktion kan hämmas vid behandling med budesonid kan ett ACTH-stimulationstest för diagnostisering av hypofyssvikt ge falska svar (låga värden).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Administrering under graviditet skall undvikas, om det inte finns tvingande skäl för behandling med Budenofalk 3 mg. Det finns få data om graviditetsresultat efter peroral administrering av budesonid till människa. Även om data om användningen av inhalerat budesonid hos ett stort antal exponerade graviditeter inte indikerar några biverkningar, kan den maximala koncentrationen av budesonid i plasma förväntas vara högre vid behandling med Budenofalk 3 mg än vid behandling med inhalerat budesonid. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig leda till missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3). Relevansen av detta för människa är inte fastställt.

#### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjök (data om utsöndring efter inhalation är tillgänglig). Endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter intag av Budenofalk 3 mg inom det terapeutiska intervallet. Ett beslut måste fattas om amningen skall avbrytas eller om behandlingen med budesonid skall avbrytas, genom att beakta nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av budesonid på fertiliteten hos människa. Fertiliteten påverkades inte efter behandling med budesonid i djurstudier (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

### **4.8 Biverkningar**

Möjliga biverkningar anges nedan ordnade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<u>Metabolism och nutrition</u>	Vanligt	Cushings syndrom: t.ex. med månansikte, bålfetma, nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, hypertoni, natriumretention med ödembildning, ökad kaliumutsöndring, inaktivitet eller atrofi av binjurebarken, röda stria och steroidakne, rubbad utsöndring av könshormon (t.ex. amenorré, hirsutism, impotens).
	Mycket sällsynt	Tillväxthämning hos barn
<u>Ögon</u>	Sällsynt	Glaukom, katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<u>Magtarmkanalen</u>	Vanligt	Dyspepsi, buksmärta
	Mindre vanligt	Gastroduodenalsår
	Sällsynt	Pankreatit
	Mycket sällsynt	Förstoppning
<u>Immunsystemet</u>	Vanligt	Ökad infektionsrisk
<u>Muskuloskeletal systemet och bindväv</u>	Vanligt	Muskel- och ledvärk, muskelsvaghet, muskelryckningar, osteoporos
	Sällsynt	Osteonekros
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Vanligt	Huvudvärk
	Mycket sällsynt	Pseudotumor cerebri (inklusive papillödem) hos ungdomar
<u>Psykiska störningar</u>	Vanligt	Depression, irritation, eufori
	Mindre vanligt	Psykomotorisk hyperaktivitet, ångest
	Sällsynt	Aggression
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Vanligt	Allergiskt exantem, petekier, fördröjd sårhäkning, kontaktdermatit
	Sällsynt	Ekkymos
<u>Blodkärl</u>	Mycket sällsynt	Ökad trombosrisk, vaskulit (utsättningssyndrom efter långvarig behandling)
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Mycket sällsynt	Trötthet, olustkänsla

Majoriteten av de biverkningar som nämns i denna produktresumé kan även förväntas vid behandling med andra glukokortikoider.

Biverkningar som är typiska för systemiska glukokortikosteroider kan uppkomma ibland. Dessa biverkningar beror på dosering, behandlingsperiod, samtidig eller tidigare behandling med andra glukokortikosteroider och individuell känslighet.

Kliniska studier har visat att frekvensen av glukokortikosteroid-förknippade biverkningar är lägre med peroralt Budenofalk än vid peroral behandling med ekvivalent dosering av prednisolon.

En försämring eller återkomst av extraintestinala manifestationer (framför allt i hud och leder) kan förekomma vid byte från systemiska glukokortikosteroider till lokalt verkande budesonid.

### Biverkningar vid kliniska studier hos pediatrika patienter

#### *Crohns sjukdom*

Vid kliniska studier med Budenofalk 3 mg kapslar hos 82 pediatrika patienter med Crohns sjukdom var adrenal suppression och huvudvärk de mest frekventa biverkningarna. Biverkningar som är typiska för glukokortikosteroider rapporterades såväl som andra sällsynta reaktioner t.ex. yrsel, illamående, kräkningar och hyperakusi (se även avsnitt 5.1).

#### *Autoimmun hepatit*

I en klinisk studie vid autoimmun hepatit visade säkerhetsdata från en undergrupp av totalt 42 pediatrika patienter att rapporterade biverkningar inte skiljde sig eller förekommer mer frekvent i jämförelse med den vuxna populationen i denna studie (se även avsnitt 5.1).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

I nuläget finns inga kända fall av överdosering med budesonid.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikosteroider, ATC-kod A07EA06

Den exakta mekanismen av budesonid vid behandling av Crohns sjukdom är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar ger starka hållpunkter för att verkningsmekanismen av Budenofalk 3 mg kapslar huvudsakligen baseras på en lokal effekt i tarmen. Budesonid är en glukokortikosteroid med hög lokal antiinflammatorisk effekt. Vid doser som är kliniskt ekvivalenta med systemiskt verkande glukokortikosteroider hämmar budesonid HPA-axeln signifikant mindre och har en svagare effekt på inflammatoriska markörer.

Budenofalk 3 mg kapslar uppvisar en dosberoende påverkan på plasmakortisolnivåerna, som vid den rekommenderade dosen 9 mg budesonid/dag är signifikant lägre än efter klinisk ekvivalenta effektiva doser av systemiska glukokortikosteroider.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Crohns sjukdom*

#### Kliniska studier på vuxna patienter med Crohns sjukdom

I en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy studie på patienter med mild till måttlig Crohns sjukdom (200 < CDAI < 400) som påverkar terminala ileum och / eller colon ascendens jämfördes effekten av 9 mg budesonid i en enda daglig dos (9 mg OD) mot behandling med 3 mg budesonid givet tre gånger dagligen (3 mg tre gånger dagligen).

Det primära effektmåttet var andelen patienter i remission (CDAI <150) vid vecka 8. Totalt ingick 471 patienter i studien (fullständigt analys-set, FAS) varav 439 patienter ingick i per protokoll (PP) analysen. Det fanns inga relevanta skillnader i patientkaraktäristik vid baseline i de båda behandlingsgrupperna. Den bekräftande analysen visade att 71,3% av patienterna var i remission i 9 mg OD-gruppen och 75,1% i 3 mg tre gånger dagligen gruppen (PP) ( $p = 0,01975$ ) vilket visar non-inferiority av 9 mg budesonid OD till 3 mg budesonid TID. Inga allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades.

#### Kliniska studier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Två randomiserade kontrollerade studier med Budenofalk 3 mg kapslar inkluderade patienter i åldern 8 till 19 år med mild till måttlig aktiv Crohns sjukdom (PCDAI [paediatric CD activity index] 12,5-40) med inflammation i ileum, ileocolon eller enbart i colon.

I en studie behandlades totalt 33 patienter med 9 mg budesonid (3 mg tre gånger dagligen) dagligen under 8 veckor följt av 6 mg budesonid dagligen under vecka 9 samt med 3 mg budesonid dagligen i vecka 10 eller med prednison (40 mg/d i två veckor, reducerad till noll i steg om 5 mg/vecka). Remission (PCDAI  $\leq 10$ ) uppnåddes hos 9/19 (47,3 %) av patienterna i budesonidgruppen (både vid vecka 4 och 12) samt hos 8/14 (57,1 %, vid vecka 4) och 7/14 (50 %, vid vecka 12) av patienterna i prednisongruppen.

I en andra studie som inkluderade 70 barn med CD jämfördes två doseringscheman av budesonid: Patienter i grupp 1 behandlades i 7 veckor med 9 mg budesonid/dag (3 mg tre gånger dagligen) följt av 6 mg budesonid/dag (3 mg två gånger dagligen) i ytterligare 3 veckor. I grupp 2 behandlades patienterna i 4 veckor med 12 mg budesonid/dag (3 mg tre gånger dagligen samt 3 mg en gång dagligen) därefter i 3 veckor med 9 mg budesonid/dag (3 mg tre gånger dagligen) följt av 3 veckor med 6 mg budesonid/dag (3 mg två gånger dagligen). Genomsnittlig minskning av PCDAI vid vecka 7 definierades som primär effekt endpoint. En relevant minskning i PCDAI kunde ses i båda behandlingsgrupperna. Minskningen var mer uttalad i grupp 2 men skillnaden mellan grupperna uppnådde inte statistisk signifikans (n.s.). Sekundära effekt endpoints: Förbättring (definierad som minskad PCDAI  $\geq 10$  poäng) sågs hos 51,4 % av patienterna i grupp 1 samt hos 74,3 % av patienterna i grupp 2 (n.s.); remission (PCDAI  $\leq 12,5$ ) sågs hos 42,9 % av patienterna i den första gruppen mot 65,7 % i den andra gruppen (n.s.).

#### *Mikroskopisk kolit*

##### Klinisk studie av induktion av remission vid kollagen kolit

Effekt och säkerhet för budesonid för induktion av remission vid kollagen kolit utvärderades i två prospektiva dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier av patienter med aktiv kollagen kolit.

I en studie randomiserades 30 patienter till en behandling med 9 mg budesonid per dag, 25 patienter till en behandling med 3 mg mesalazin per dag och 37 till placebo. Den primära effektvariabeln var andel patienter i klinisk remission, definierad som  $\leq 3$  avföringar per dag. 80 % av patienterna behandlade med budesonid, 44 % av patienterna behandlade med mesalazin och 59,5 % av patienterna i placebogruppen uppnådde det primära effektmåttet (budesonid jämfört med placebo = 0,072). Enligt en annan definition av klinisk remission som även tar hänsyn till konsistensen på avföringen, dvs. i genomsnitt  $< 3$  avföringar per dag och i genomsnitt  $< 1$  vattnig avföring per dag under de senaste 7 dagarna före den sista administreringen av provningsläkemedlet uppnådde 80 % av patienterna i budesonidgruppen, 32,0 % av patienterna i mesalazingruppen och 37,8 % av patienterna i placebogruppen remission (budesonid jämfört med placebo:  $p < 0,0006$ ). Budesonid var säkert och tolererades väl. Inga biverkningar ansågs vara läkemedelsrelaterade.

I en annan studie randomiserades 14 patienter till en behandling med 9 mg budesonid per dag och 14 patienter randomiserades till placebo. Den primära effektvariabeln var klinisk respons definierad som ett fall på  $\leq 50$  % av sjukdomsaktiviteten vid baseline med klinisk sjukdomsaktivitet definierad som antalet avföringar under de senaste 7 dagarna. 57,1 % av patienterna i budesonidgruppen och 21,4 % i placebogruppen uppnådde klinisk respons ( $p = 0,05$ ). Budesonid var säkert och tolererades väl. Inga allvarliga biverkningar förekom i budesonidgruppen.



#### Klinisk studie av underhåll av remission vid kollagen kolit

Klinisk effekt och säkerhet för budesonid för underhåll av remission vid kollagen kolit utvärderades i en prospektiv dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av patienter med kollagen kolit i remission.

Det primära effektmåttet var andelen patienter i klinisk remission under 52 veckor. Remission definierades som i genomsnitt < 3 avföringar/dag, varav i genomsnitt < 1 vattnig avföring/dag under veckan före den sista besöket och utan något återfall under det året som behandlingen pågick. Återfall definierades som i genomsnitt  $\geq 3$  avföringar/dag varav i genomsnitt  $\geq 1$  vattnig avföring/dag under den föregående veckan.

92 patienter randomiserades till behandling i den dubbelblinda fasen (44 budesonid, 48 placebo) och tog minst en dos av prövningsläkemedlet (fullständig analysuppsättning, FAS). Doseringen var 6 mg budesonid/dag alternerat med 3 mg budesonid/dag (motsvarande en genomsnittlig dygnsdos på 4,5 mg budesonid). I den slutliga analysen uppnådde signifikant fler patienter i budesonidgruppen (61,4 %) jämfört med patienter i placebogruppen (16,7 %) det primära effektmåttet, vilket visar överlägsenhet (superiority) för budesonid över placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Klinisk studie av induktion av remission vid lymfocytär kolit

Klinisk effekt och säkerhet för budesonid för induktion av remission vid lymfocytär kolit utvärderades i en prospektiv, dubbelblind, dubbel-dummy, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av patienter med aktiv lymfocytär kolit.

Det primära effektmåttet var andelen med klinisk remission, definierad som högst 21 avföringar, varav högst 6 vattniga avföringar under de senaste 7 dagarna före det sista besöket.

57 patienter randomiserades (19 patienter vardera i budesonidgruppen, mesalazingruppen respektive placebogruppen) och tog minst en dos av prövningsläkemedlet (budesonid: 9 mg OD; mesalazin: 3 g OD). Behandlingstiden var 8 veckor.

I den bekräftande analysen uppnådde signifikant fler patienter i budesonidgruppen (78,9 %) det primära effektmåttet jämfört med patienter i placebogruppen (42,1 %), vilket visar överlägsenhet (superiority) för budesonid över placebo ( $p = 0,010$ ). 63,2 % av patienterna i mesalazingruppen uppnådde remission ( $p = 0,097$ ).

#### *Autoimmun hepatit*

##### Kliniska studier hos vuxna patienter med autoimmun hepatit

I en prospektiv, dubbelblind, randomiserad multicenterstudie behandlades 207 patienter, med autoimmun hepatit (AIH) utan cirros, initialt med en daglig dos av 9 mg/d budesonid ( $n = 102$ ) i upp till 6 månader eller 40 mg/d prednison (gradvis reducerad till 10 mg/d,  $n = 105$ ). Vid biokemisk remission reducerades budesoniddosen till 6 mg/d. Patienterna fick även 1-2 mg/kg/d azatioprin under hela studien. Primär sammansatt endpoint var fullständig biokemisk remission (dvs. normala serumnivåer av aspartat- och alaninaminotransferas) utan förekomst av predefinierade steroid-specifika biverkningar vid 6 månader. Denna primära endpoint uppnåddes hos 47 % av patienterna i budesonidgruppen samt hos 18 % av patienterna i prednisongruppen ( $p < 0,001$ ).

Beträffande sekundära effektvariabler, vid 6 månader, inträffade fullständig biokemisk remission hos 60 % av patienterna i budesonidgruppen respektive 39 % av patienterna i prednisongruppen ( $p = 0,001$ ). 72 % av patienterna i budesonidgruppen respektive 47 % av patienterna i prednisongruppen utvecklade inte steroid-specifika biverkningar ( $p < 0,001$ ). Den genomsnittliga minskningen i IgG och  $\gamma$ -globulinkoncentrationer samt minskning i andel patienter med förhöjda IgG och  $\gamma$ -globulin koncentrationer uppvisade ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna.

En öppen uppföljningsbehandling i ytterligare 6 månader erbjöds till alla patienter efter den kontrollerade dubbelblinda fasen. Totalt fortsatte 176 patienter till den öppna uppföljningsstudien och erhöll 6 mg/d budesonid i kombination med 12 mg/kg/d azatioprin. Andelen patienter med biokemisk remission samt andelen patienter med complete response (andelen patienter som svarar på behandlingen) (inte statistiskt signifikant) var alltså högre i den ursprungliga budesonidgruppen (fullständig svarsfrekvens 60 % och biokemisk remission 68,2 % i slutet av den öppna fasen) än den ursprungliga prednisongruppen (fullständig svarsfrekvens 49 % och biokemisk remission 50,6 % i slutet av den öppna fasen).

##### Klinisk studie på pediatrika patienter med autoimmun hepatit

Säkerhet och effekt för budesonid hos 46 pediatrika patienter (11 manliga och 35 kvinnliga) i åldern 9 till 18 år studerades som en undergrupp till ovan nämnda kliniska studie. 19 pediatrika patienter behandlades med budesonid och 27 fick den aktiva kontrollen (prednison) för induktion av remission med en daglig dos på 9 mg budesonid. Efter 6 månader i studien fortsatte 42 pediatrika patienter till en öppen studie med ytterligare 6 månaders uppföljningsbehandling med budesonid.

Andel complete responders (definierat som biokemisk svar, dvs normalisering av lever transaminaser (ASAT, ALAT) och inga steroidspecifika biverkningar) hos patienter  $\leq 18$  år var betydligt lägre än hos vuxna patienter. Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan behandlingsgrupperna. Efter uppföljningsbehandling med budesonid i ytterligare 6 månader var andelen pediatrika patienter med fullständigt svar alltså något lägre jämfört med vuxna patienter, dock var skillnaden mellan åldersgrupperna mycket mindre. Det var ingen signifikant skillnad i andelen complete responders mellan de som ursprungligen behandlats med prednison eller de som kontinuerligt behandlats med budesonid.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Budenofalk 3 mg kapslar, som innehåller magsaftresistent granulat, har på grund av granulatens specifika hölje en fördröjning i frisättningen, vilken startar efter 2-3 timmar. Hos friska försökspersoner, liksom hos patienter med Crohns sjukdom, uppnåddes en genomsnittlig maximal plasmakoncentration av budesonid på 1-2 ng/ml cirka 5 timmar efter en peroral dos av Budenofalk kapslar, tagit som en 3 mg singeldos före måltid. Den maximala frisättningen sker således i terminala ileum och i caecum, som är det huvudsakliga området för inflammation vid Crohns sjukdom.

Hos ileostomipatienter är frisättningen av budesonid från Budenofalk 3 mg jämförbar med den hos friska individer och hos patienter med Crohns sjukdom. Hos ileostomipatienter har det visats att cirka 30-40 % av frisatt budesonid återfinns i ileostomipåsen, vilket visar att en väsentlig mängd budesonid från Budenofalk 3 mg transporteras på sedvanligt sätt till colon.

Samtidigt intag av föda kan fördröja tömningen av granulatet från magsäcken med 2-3 timmar, vilket förlänger den fördröjda frisättningen upp till cirka 4-6 timmar utan att absorptionshastigheten förändras.

### Distribution

Budesonid har en hög distributionsvolym (cirka 3 l/kg). Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt mellan 85 och 90 %.

### Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande metabolism i levern (cirka 90 %) till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten av huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 3-4 timmar. Den systemiska tillgängligheten hos friska försökspersoner liksom hos fastande patienter med Crohns sjukdom är cirka 9-13 %. Clearance är cirka 10-15 l/min för budesonid, mätt med HPLC-baserade metoder.

### Specifika patientgrupper

#### Lever sjukdomar

En betydande del av budesonid metaboliseras i levern. Den systemiska expositionen av budesonid kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion, detta beroende på minskad budesonidmetabolism av CYP3A4. Detta är beroende på typ samt allvarlighetsgrad av leversjukdom.

#### Pediatrika patienter

Budesonids farmakokinetik utvärderades hos 12 pediatrika patienter med Crohns sjukdom (i åldrarna 5 till 15 år). Efter multipel dosadministrering av budesonid (3 x 3 mg budesonid i en vecka) var

genomsnittlig AUC för budesonid under doseringsintervallet ungefär 7 ng h/ml, och  $C_{\max}$  ungefär 2 ng/ml. Dispositionen av peroralt budesonid (3 mg, singel dos) hos pediatrika patienter var liknande som hos vuxna.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta, subkroniska och kroniska toxikologiska studier med budesonid visade prekliniska data på atrofi av tymus och binjurebark och en reduktion av lymfocyter. Dessa effekter var mindre uttalade eller av samma omfattning som de som ses med andra glukokortikosteroider. Dessa steroideffekter kan, liksom för andra glukokortikosteroider, vara relevanta för människa beroende på dos, behandlingstid och sjukdom.

Budesonid visade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro* och *in vivo* försök.

Ett lindrigt ökat antal av basofila foci i levern sågs i långtidsstudier på råttor med budesonid. I karcinogenicitetsstudier sågs en ökad förekomst av primära levercellstumörer, astrocytom (hos hanråttor) och brösttumörer (honråttor). Dessa tumörer orsakas sannolikt av den specifika steroidreceptoreffekten, ökad metabolisk belastning på levern och anabola effekter, effekter som också ses med andra glukokortikosteroider i råttstudier och därför representerar en klasseffekt. Liknande effekter har aldrig setts hos människa för budesonid, varken i kliniska prövningar eller i spontanrapporter.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade i allmänhet inte några särskilda risker för människa.

Liksom andra glukokortikosteroider har budesonid i djurförsök visat sig orsaka missbildningar, men den kliniska relevansen hos människa har inte fastställts (se även avsnitt 4.6).

Den aktiva substansen budesonid visar en miljörisk för vattenmiljön, särskilt för fisk.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapseln innehåller

Ammoniummetakrylatcopolymer (typ A) (Eudragit RL)

Ammoniummetakrylatcopolymer (typ B) (Eudragit RS)

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Metakrylsyra-metylmakrylatcopolymer (1:1) (Eudragit L 100)

Metakrylsyra-metylmakrylatcopolymer (1:2) (Eudragit S 100)

Povidon K25

Renat vatten\*

Sackaros

Talk

Trietylcitrat

\*intermediärt hjälpämne

#### Kapselhöljet innehåller:

Svart järnoxid (E 172)

Erytrosin (E 127)

Gelatin

Renat vatten

Röd järnoxid (E 172)

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Al/PVC/PVDC blisterstrips.

Förpackningsstorlekar: 10, 50 och 90, 100, 120 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

DR. FALK PHARMA GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16612

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2001-04-06/2009-01-04

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-05-06