

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budenofalk 3 mg enterokapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 3 mg budesonidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kapseli sisältää 240 mg sakkaroosia ja 12 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova (enterokapseli).

Kova vaaleanpunainen kapseli, jossa on valkoisia enterorakeita.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

– Crohnin tauti

Remission saavuttaminen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea, aktiivinen Crohnin tauti ileumin ja/tai nousevan koolonin alueella.

– Kollageenikoliitti

Remission saavuttaminen potilaille, joilla on aktiivinen kollageenikoliitti.

– Autoimmuunihepatiitti

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### Crohnin tauti

*Yli 18-vuotiaat aikuiset:*

Suositusannos on kolme kapselia aamuisin tai yksi kapseli (3 mg budesonidia) kolmesti vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla, vastaten 9 mg kokonaisvuorokausiannosta), jos se sopii potilaalle paremmin.

##### Kollageenikoliitti

*Yli 18-vuotiaat aikuiset:*

Suositusannos on kolme kapselia aamuisin (9 mg budesonidia vuorokaudessa).

##### Autoimmuunihepatiitti

*Remission saavuttaminen (yli 18-vuotiaat aikuiset):*

Remission saavuttamiseen (koholla olevien laboratorioarvojen normalisoimiseen) suositusannos on yksi kapseli (3 mg budesonidia) kolmesti vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla, vastaten 9 mg kokonaisvuorokausiannosta).

*Remission ylläpito (yli 18-vuotiaat aikuiset):*

Kun remissio on saavutettu, suositusannos on yksi kapseli (3 mg budesonidia) kahdesti vuorokaudessa (yksi kapseli aamulla ja yksi illalla, vastaten 6 mg kokonaisvuorokausiannosta).

Jos ALAT ja/tai ASAT -transaminaasiarvot nousevat ylläpitohoidon aikana, annos on suurennettava 3 kapseliin vuorokaudessa (vastaten 9 mg kokonaisvuorokausiannosta) remission saavuttaminen -kohdan mukaisesti.

Jos potilas sietää atsatiopriinia, sitä on käytettävä samanaikaisesti budesonidihoidon kanssa sekä remission saavuttamis- että ylläpitovaiheessa.

### Kaikki käyttöaiheet

#### *Lapset*

Budenofalk 3 mg -valmistetta ei saa määrätä alle 12-vuotiaille lapsille, koska valmisteeseen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi kokemusta ja koska lisämunaistoiminnan lamaantumisen riski saattaa olla suurentunut näillä potilailla.

#### *Nuoret*

Budenofalk 3 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta 12–18-vuotiaille nuorille ei ole vielä varmistettu. Crohnin tautia tai autoimmuunihepatiittia sairastavien nuorten (12–18-vuotiaiden) hoidosta tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

### Antotapa

Enterorakeita sisältävät kapselit otetaan noin puoli tuntia ennen ateriaa ja niellä kokonaisina runsaan nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

### Hoidon kesto

#### *Crohnin tauti, kollageenikoliitti*

Aktiivisen Crohnin taudin ja kollageenikoliitin hoito saa kestää enimmillään 8 viikkoa.

#### *Autoimmuunihepatiitti*

Remission saavuttamiseksi käytetään 9 mg kokonaisvuorokausiannosta, kunnes remissio on saavutettu. Tämän jälkeen käytetään ylläpitohoitona budesonidin 6 mg kokonaisvuorokausiannosta.

Autoimmuunihepatiitissa remission ylläpitohoitoa on jatkettava vähintään 24 kuukauden ajan. Hoito voidaan lopettaa vain, jos potilas on jatkuvasti biokemiallisessa remissiossa ja jos maksakoepealassa ei havaita tulehduksen merkkejä.

### Hoidon lopettaminen

Budenofalk 3 mg -hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti vaan vähitellen annosta pienentäen. Ensimmäisen viikon aikana annostus pienennetään kahteen kapseliin vuorokaudessa (toinen aamuisin, toinen iltaisin). Toisella viikolla otetaan vain yksi kapseli aamuisin. Tämän jälkeen hoito voidaan lopettaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Budenofalk 3 mg -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- maksakirroosi.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Budenofalk 3 mg -valmistetta käytettäessä systeeminen steroidipitoisuus on pienempi kuin tavanomaisella suun kautta otettavalla glukokortikoidihoidolla. Jos potilas siirtyy Budenofalk-hoitoon jostakin toisesta glukokortikoidihoidosta, systeemisen steroidipitoisuuden pieneminen voi aiheuttaa oireita.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on tuberkuloosi, hypertensio, diabetes, osteoporoosi, peptinen haavauma, glaukooma tai kaihi, jos hänen suvussa on diabetesta tai glaukoomaa tai jos hänellä on jokin muu tila, johon glukokortikoidit voivat vaikuttaa haitallisesti.

Tämä lääke ei sovi potilaille, joilla Crohnin tauti on maha-suolikanavan yläosassa.

Yhdisteen valikoivan paikallisen vaikutustavan vuoksi valmisteella ei odoteta olevan suotuisaa vaikutusta silloin, kun potilaalla on suolenulkoisia oireita (esim. silmissä, ihossa tai nivelissä).

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään pitkäaikaisesti suurina annoksina. Näitä vaikutuksia voivat olla esim. Cushingin oireyhtymä, lisämunaistoiminnan lamaantuminen, kasvun hidastuminen, luuntiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma ja monenlaiset psyykeen/käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).

### Infektiot

Tulehdusvasteen ja immuunitoiminnan heikentyminen altistaa henkilön infektioille ja pahentaa niiden vaikeusastetta. Bakteeri-, sieni-, ameeba- ja virusinfektioiden mahdollisen pahenemisen riskiä glukokortikoidihoidon aikana on punnittava tarkoin. Kliininen kuva voi usein olla epätyypillinen, ja vakavien infektioiden kuten septikemian ja tuberkuloosin oireet saattavat peittyä, jolloin sairaus saatetaan todeta vasta pitkälle edenneessä vaiheessa.

### Vesirokko

Vesirokko antaa aihetta erityiseen huoleen, sillä tämä normaalisti lievä sairaus voi immuunipuutteisilla potilailla johtaa kuolemaan. Jos on epävarmaa, onko potilas sairastanut aiemmin vesirokon, häntä on neuvottava välttämään lähikontaktia vesirokko- ja vyöruusu-potilaiden kanssa. Potilasta on myös kehoitettava ottamaan pian yhteys lääkäriin, jos altistus kuitenkin tapahtuu. Jos kyseessä on lapsi, edellä mainitut tiedot annetaan vanhemmille. Passiivinen immunisaatio varicella zoster -immunoglobuliinilla on tarpeen, jos potilas, joka ei ole immuuni kyseiselle virukselle, altistuu sille systeemisen glukokortikoidihoidon aikana tai 3 kk kuluessa hoidon päättymisestä. Immunoglobuliini annetaan 10 päivän kuluessa vesirokkoaltistuksesta. Jos vesirokkodiagnoosi vahvistuu, sairaus vaatii ripeästi erikoistason hoitoa. Glukokortikoidien käyttöä ei pidä lopettaa, ja annosta on ehkä suurennettava.

### Tuhkarokko

Jos immuunipuutteinen potilas altistuu tuhkarokolle, hänelle tulee antaa mahdollisimman pian altistuksen jälkeen normaalia immunoglobuliinia, jos suinkin mahdollista.

### Rokotteet

Eläviä rokotteita ei saa antaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aikana. Muilla rokotteilla saavutettava vasta-ainevaste voi olla tavallista heikompi.

### Maksan vajaatoimintapotilaat

Pitkälle edenneestä primaarisesta biliaarisesta kirroosista ja maksakirroosista saatujen kokemusten perusteella voidaan olettaa, että budesonidin systeeminen hyötyosuus suurenee kaikilla potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli maksasairaus mutta ei maksakirroosia, 9 mg vuorokausiannos budesonidia oli kuitenkin turvallinen ja hyvin siedetty. Mikään ei viittaa erillisten annossuositusten tarpeeseen potilailla, joiden maksasairauteen ei liity kirroosia tai joiden maksan toiminta on vain lievästi heikentynyt.

### Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

## Muut

Glukokortikoidit voivat lamata hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) toimintaa ja heikentää vastetta stressiin. Systeemisen glukokortikoidilisän käyttö on suositeltavaa, jos potilas leikataan tai joutuu muuhun stressitilanteeseen.

Ketokonatsolin ja muiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Budenofalk 3 mg -kapselit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sukraasi-isomaltasi-entsyymien puutos, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai perinnöllinen laktaasinpuutos, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Autoimmuunihepatiitissa seerumin transaminaasipitoisuudet (ALAT, ASAT) on määritettävä säännöllisin väliajoin, jotta budesonidiannosta voidaan muuttaa asianmukaisesti. Ensimmäisen hoitokuukauden aikana transaminaasipitoisuudet on määritettävä kahden viikon välein, ja tämän jälkeen väli voi olla enimmillään 3 kk.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Sydänglykosidit*

Kaliumvaje saattaa voimistaa glykosidin vaikutusta.

#### *Salureettiset aineet*

Kaliumin erittyminen virtsaan saattaa voimistaa.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *Sytokromi P450*

##### *- CYP3A4:n estäjät*

Yhteiskäytön CYP3A4:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Ketokonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö yhdessä budesonidin (3 mg kerta-annos) kanssa suurensi plasman budesonidipitoisuuksia noin 6-kertaisiksi. Kun ketokonatsoli annettiin 12 tuntia budesonidin jälkeen, budesonidipitoisuus suureni noin kolminkertaiseksi. Saatavilla olevat tiedot eivät riitä annossuositusten antamiseen, joten yhdistelmän käyttöä on vältettävä.

Myös muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini ja greippimehu suurentavat todennäköisesti plasman budesonidipitoisuutta huomattavasti. Samanaikaista budesonidin käyttöä on vältettävä.

##### *- CYP3A4:n induktorit*

CYP3A4:n induktorit, kuten karbamatsepiini ja rifampisiini, saattavat pienentää sekä systeemistä budesonidialtistusta että suolen limakalvon paikallista budesonidialtistusta. Budesonidiannosta on ehkä muutettava.

##### *- CYP3A4:n substraatit*

CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat aineet saattavat kilpailla budesonidin kanssa metaboliasta. Tämä voi johtaa plasman budesonidipitoisuuksien suurenemiseen, jos kilpailevan aineen affiniteetti CYP3A4-entsyymiin on budesonidin affiniteettiä suurempi. Jos taas budesonidi sitoutuu kilpailevaa ainetta voimakkaammin CYP3A4-entsyymiin, kilpailevan aineen pitoisuus plasmassa voi suurentua ja sen annosta on ehkä muutettava tai pienennettävä.

Plasman glukokortikoidipitoisuuden suurenemista ja glukokortikoidien vaikutusten tehostumista on ilmoitettu naisilla, jotka käyttivät myös estrogeenia tai ehkäisytabletteja. Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä kyseistä ilmiötä ei kuitenkaan ole havaittu.

Kun simetidiiniä käytetään suositusannoksina samanaikaisesti budesonidin kanssa, se vaikuttaa hiukan budesonidin farmakokinetiikkaan. Vaikutus ei kuitenkaan ole merkitsevä. Omepratsoli ei vaikuta budesonidin farmakokinetiikkaan.

#### *Steroideja sitovat yhdisteet*

Mahdollisia yhteisvaikutuksia steroideja sitovien synteettisten resiniin, esim. kolestyramiinin, ja antasidien kanssa ei teoriassa voida sulkea pois. Jos näitä lääkkeitä otetaan yhdessä Budenofalk 3 mg -valmisteen kanssa, yhteisvaikutuksena voi esiintyä budesonidin vaikutuksen heikkenemistä. Näin ollen näitä valmisteita ei saa ottaa samaan aikaan, vaan välillä on pidettävä vähintään kahden tunnin tauko.

Koska budesonidihoito voi johtaa lisämunaistoiminnan suppressioon, aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoimisessa tehtävän ACTH-rasituskokeen tulokset saattavat vääristyä (alhaiset arvot).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Raskaudenaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hoitoon Budenofalk 3mg -valmisteella ole painavia syitä. Suun kautta otetun budesonidin vaikutuksesta raskauden lopputulokseen on vain vähän tietoa. Tiedot suuresta määrästä raskauksia inhaloitavan budesonidin käytön aikana eivät viittaa haittavaikutuksiin, mutta budesonidin huippupitoisuus plasmassa on todennäköisesti suurempi käytettäessä Budenofalk 3 mg -valmistetta kuin inhaloitavaa budesonidia. Budesonidin ja muiden glukokortikoidien käytön eläinten tiineyden aikana on osoitettu aiheuttavan sikiönkehityksen häiriöitä (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmiselle ei ole selvitetty.

### Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon (saatavilla olevat tiedot koskevat inhaloitavaa budesonidia). Hoitoannoksina käytettävä Budenofalk 3 mg -valmiste vaikuttaa imetettävään lapseen todennäköisesti kuitenkin vain vähäisessä määrin. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko budesonidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Budesonidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Budesonidihoito ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten arvioinnissa on käytetty seuraavia yleisyysluokkia:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <b>Elinjärjestelmä</b>                               | <b>MedDRA-luokituksen mukainen yleisyys</b> | <b>Haittavaikutus</b>   |
|--|---|---|
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>                 | Yleinen                                     | Cushingin oireyhtymä: esim. kuukasvot, vartalolihavuus, glukoosinsiedon heikkeneminen, diabetes, hypertensio, natriumin kertyminen elimistöön ja siitä johtuva turvotus, kaliumin eliminaation voimistuminen, lisämunuaiskuoren toiminnan heikkeneminen tai atrofia, punoittavat striat, steroidiakne, sukupuolihormonien erityksen häiriöt (esim. amenorrea, hirsutismi, impotenssi) |
|  | Hyvin harvinainen                           | Kasvun viivästyminen lapsilla   |
| <i>Silmät</i>  | Harvinainen                                 | Glaukooma, kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)  |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                          | Yleinen                                     | Ylävatsavaivat, vatsakipu   |
|  | Melko harvinainen                           | Maha- tai pohjukaissuolihaava   |
|  | Harvinainen                                 | Haimatulehdus   |
|  | Hyvin harvinainen                           | Ummetus   |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                            | Yleinen                                     | Infektoriskin suureneminen  |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>                 | Yleinen                                     | Lihäs- ja nivelkipu, lihasheikkous ja lihasten nykiminen, osteoporoosi  |
|  | Harvinainen                                 | Luunekroosi   |
| <i>Hermosto</i>                                      | Yleinen                                     | Päänsärky   |
|  | Hyvin harvinainen                           | Nuorilla idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio, myös papillaturvotus  |
| <i>Psykkiset häiriöt</i>                             | Yleinen                                     | Masennus, ärtyisyys, euforia  |
|  | Melko harvinainen                           | Psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistus   |
|  | Harvinainen                                 | Aggressio   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i>                      | Yleinen                                     | Allerginen eksanteema, petekiat, haavojen hidas paraneminen, kosketushottuma  |
|  | Harvinainen                                 | Mustelmat   |
| <i>Verisuonisto</i>                                  | Hyvin harvinainen                           | Tromboosiriskin suureneminen, vaskuliitti (vieroitusoireita pitkäaikaishoidon jälkeen)  |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Hyvin harvinainen                           | Väsymys, huonovointisuus  |

Useimpien tässä valmisteyhteenvedossa mainittujen häiritä tapahtumien voidaan odottaa esiintyvän myös muiden glukokortikoidihoitojen yhteydessä.

Silloin tällöin saattaa esiintyä systeemisille glukokortikoideille tyypillisiä häiritä tapahtumia. Nämä häiritä tapahtumat riippuvat annostuksesta, hoidon kestosta, muun glukokortikoidihoidon samanaikaisesta tai aiemmasta käytöstä ja yksilöllisestä herkkydestä.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että glukokortikoideihin liittyviä häiritä tapahtumia esiintyy Budenofalkin peroraalisen käytön aikana harvemmin kuin vastaavilla annoksilla toteutetun peroraalisen prednisolonihoidon aikana.

Suolenulkoisten oireiden (etenkin iho- ja niveleoireiden) pahenemista tai uusiutumista voi esiintyä, kun systeemistä glukokortikoidihoitoa käyttänyt potilas siirtyy käyttämään paikallisesti vaikuttavaa budesonidia.

### Kliinisissä tutkimuksissa pediatriisilla potilailla todetut häiritä vaikutukset

#### *Crohnin tauti:*

Kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin 82 Crohnin tautia sairastavalle lapselle ja nuorelle, Budenofalk 3 mg -kapselien yleisimmät häiritä vaikutukset olivat lisämunaistoiminnan lamaantuminen ja päänsärky. Tutkimuksissa raportoitiiin glukokortikoidien tyypillisiä häiritä vaikutuksia ja muita harvinaisia häiritä vaikutuksia, kuten huimausta, pahoinvointia, oksentelua ja hyperakusaa (ks. myös kohta 5.1).

#### *Autoimmuunihapatiitti:*

Autoimmuunihapatiittia koskeneen kliinisen tutkimuksen turvallisuustietojen mukaan yhteensä 42 lapsen ja nuoren alaryhmässä raportoidut häiritä vaikutukset eivät olleet erilaisia eivätkä yleisempiä kuin tutkimuksen aikuispopulaatiossa (ks. myös kohta 5.1).

### Epäillyistä häiritä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häiritä-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhullon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden häiritä vaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Budesonidin yliannostustapauksia ei toistaiseksi ole todettu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisesti vaikuttavat kortikosteroidit, ATC-koodi: A07EA06

#### Vaikutusmekanismi

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia Crohnin taudin hoidossa ei tunneta täysin. Kliinisen farmakologian tutkimusten ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat vahvasti siihen, että Budenofalk 3 mg -kapselien vaikutus perustuu lähinnä valmisteen paikalliseen vaikutukseen suolessa. Budesonidi on glukokortikoidi, jolla on voimakas paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus. Systeemisesti vaikuttavaa glukokortikoidihoitoa kliinisesti vastaavilla annoksilla budesonidi lamaa hypotalamus-aivolisäke-



lisämunuaisakselin toimintaa merkitsevästi vähemmän kuin systeeminen hoito ja vaikuttaa vähemmän tulehdusmerkkiaineisiin.

Budenofalk 3 mg -kapselit vaikuttavat annosriippuvaisesti plasman kortisolipitoisuuteen. Tämä pitoisuus on budesonidin suositusannoksella (3 x 3 mg/vrk) merkitsevästi pienempi kuin käytettäessä systeemisiä glukokortikoideja kliinisesti vastaavina vaikuttavina annoksina.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Crohnin tautia sairastaville potilaille tehty kliininen tutkimus*

Budesonidin tehoa ileumin loppuosassa ja/tai nousevan kolooin osassa ilmenevään lievään tai keskivaikeaan Crohnin tautiin (200 < CDAI < 400) on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa molempien hoitoryhmien potilaat saivat vaikuttavan aineen lisäksi lumelääkettä (double-dummy-asetelma): toinen ryhmä sai budesonidia 9 mg/vrk kerta-annoksena ja toinen ryhmä 9 mg jaettuna kolmeen osa-annokseen (3 mg x 3/vrk). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin remissio (CDAI < 150) viikolla 8.

Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 471 potilasta (full analysis set, FAS) ja protokollan mukaisessa analyysissä (per protocol, PP) 439 potilasta. Kummankaan hoitoryhmän lähtöarvoissa ei ollut merkityksellisiä eroja. Konfirmatorisessa analyysissä remissiossa oli 71,3 % potilaista ryhmässä, joka sai budesonidia 9 mg/vrk kerta-annoksena, ja 75,1 % ryhmässä, joka sai sitä 3 mg x 3/vrk (p: 0,01975). Tuloksen mukaan 9 mg/vrk budesonidia kerta-annoksena on yhtä tehokas kuin 3 mg x 3/vrk. Vakavia lääkkeeseen liittyneitä haittatapahtumia ei ilmoitettu.

#### *Autoimmuunihepatiittipotilaille tehty kliininen tutkimus*

Prospektiivisessa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa hoidettiin 207 autoimmuunihepatiittipotilasta, joilla ei ollut kirroosia, joko budesonidin 9 mg/vrk aloitusannoksilla (n=102) enimmillään 6 kk ajan tai 40 mg/vrk prednisoniannoksilla (pienennettiin tasolle 10 mg/vrk, n=105). Kun potilas saavutti biokemiallisen remission, budesonidiannos pienennettiin tasolle 6 mg/vrk. Potilaat käyttivät myös 1–2 mg/kg/vrk atsatiopriinia koko tutkimuksen ajan. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli täydellinen biokemiallinen remissio (normaalit seerumin ASAT- ja ALAT-pitoisuudet) ilman ennalta määriteltäviä steroideille tyypillisiä haittavaikutuksia 6 kk kohdalla. 47 % budesonidiryhmästä ja 18 % prednisoniryhmästä saavutti tämän ensisijaisen päätetapahtuman (p<0,001).

Toissijaisten tehomuuttujien suhteen täydellisen biokemiallisen remission 6 kk kohdalla saavutti 60 % budesonidiryhmästä ja 39 % prednisoniryhmästä (p=0,001). 72 %:lla budesonidiryhmästä ja 47 %:lla prednisoniryhmästä ei ollut steroideille tyypillisiä haittavaikutuksia (p<0,001). IgG- ja gammaglobuliinipitoisuuksien keskimääräisessä pienenemisessä ja niiden potilaiden osuuden pienenemisessä, joilla IgG- ja gammaglobuliinipitoisuudet olivat koholla, ei ollut eroja hoitoryhmien välillä.

Kontrolloidun, kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen kaikille potilaille tarjottiin avointa 6 kuukauden jatkohoitoa. Yhteensä 176 potilasta jatkoi tutkimuksen avoimeen vaiheeseen, jolloin hoitona oli 6 mg/vrk budesonidia ja 1–2 mg/kg/vrk atsatiopriinia. Biokemiallisen remission saavuttaneiden osuus ja täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus (ei tilastollisesti merkitsevä) pysyi suurempana ryhmässä, jonka potilaat olivat alun perin saaneet budesonidia (täydellinen vaste 60 %:lla ja biokemiallinen remissio 68,2 %:lla avoimen vaiheen lopussa) verrattuna niihin, jotka olivat alun perin saaneet prednisonia (täydellinen vaste 49 %:lla ja biokemiallinen remissio 50,6 %:lla avoimen vaiheen lopussa).

### Pediatriset potilaat

#### *Kliininen autoimmuunihepatiittitutkimus*

Edellä mainitussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin budesonidin tehoa ja turvallisuutta myös 46:n iältään 9–18-vuotiaan lapsen ja nuoren (11 poikaa ja 35 tyttöä) alaryhmässä. 19 lasta ja nuorta sai budesonidia ja 27 aktiivista vertailuvalmistetta (prednisonia) remission saavuttamiseksi. Budesonidin vuorokausiannos oli 9 mg. 6 kk kestäneen tutkimuksen jälkeen 42 lasta ja nuorta jatkoi budesonidihoitoa vielä 6 kk ajan avoimen jatkovaiheen puitteissa.

Täydellisen vasteen (määritelmänä biokemiallinen vaste eli maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) normalisoituminen ja steroideille tyypillisten haittavaikutusten puute) saavuttaneiden osuus oli

huomattavasti pienempi  $\leq$  18-vuotiaiden potilaiden kuin aikuisten joukossa. Hoitoryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa. 6 kk kestäneen budesonidijatkohoidon jälkeen täydellisten vasteen saavuttaneiden lasten ja nuorten osuus oli edelleen hiukan pienempi kuin aikuisten joukossa, mutta tässä vaiheessa ikäryhmien välinen ero oli paljon pienempi. Koko ajan budesonidia saaneiden ja alun perin prednisonia saaneiden välillä ei ollut merkitsevää eroa täydellisen vasteen saavuttaneiden osuudessa.

#### *Kliiniset Crohnin tautia koskeneet tutkimukset*

Kahteen satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimukseen Budenofalk 3 mg -kapseleilla osallistui 8–19-vuotiaita potilaita, joilla oli aktiivisuudeltaan lievä tai kohtalainen Crohnin tauti (PCDAI-indeksillä eli lasten Crohnin taudin aktiivisuusindeksillä 12,5–40) ileiittinä, ileokoliittina tai koolonin alueelle rajoittuneena. Yhdessä tutkimuksessa yhteensä 33 potilasta sai 9 mg joko budesonidia vuorokaudessa (3 mg x 3) 8 viikon ajan, minkä jälkeen viikolla 9 annettiin 6 mg budesonidia vuorokaudessa ja viikolla 10 taas 3 mg budesonidia vuorokaudessa, tai prednisonia (40 mg/vrk kahden viikon ajan, minkä jälkeen annosta pienennettiin 5 mg viikossa noltaan asti). Remission (PCDAI  $\leq$  10) saavutti budesonidiryhmässä 9/19 (47,3 %, sekä viikolla 4 että 12) ja prednisoniryhmässä 8/14 viikolla 4 (57,1 %) ja 7/14 viikolla 12 (50 %).

Toisessa tutkimuksessa, johon osallistui 70 Crohnin tautia sairastavaa lasta, verrattiin kahta budesonidiannostusta: Ryhmän 1 potilaat saivat budesonidia 9 mg/vrk (3 mg x 3) 7 viikon ajan ja tämän jälkeen vielä 3 viikon ajan 6 mg/vrk (3 mg x 2). Ryhmässä 2 potilaat saivat budesonidia 12 mg/vrk (3 mg x 3 ja 3 mg x 1) neljän viikon ajan, tämän jälkeen 3 viikon ajan 9 mg/vrk (3 mg x 3) ja vielä 3 viikon ajan 6 mg/vrk (3 mg x 2). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli PCDAI-pisteiden keskimääräinen pieneneminen viikon 7 kohdalla. PCDAI-pisteet pienivät merkitsevissä määrin molemmissa hoitoryhmissä. Pisteet pienivät enemmän ryhmässä 2, mutta ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Toissijaiset tehon päätetapahtumat: Ryhmässä 1 tilanne parani (määritelmä: PCDAI-pisteiden pieneneminen  $\geq$  10 pisteellä) 51,4 %:lla ja ryhmässä 2 74,3 %:lla (ei merkitsevä). Remission (PCDAI  $\geq$  12,5) saavutti 42,9 % ryhmästä 1 ja 65,7 % ryhmästä 2 (ei merkitsevä).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Budenofalk 3 mg -kapselit sisältävät mahanesteen kestäviä enteropäällysteisiä rakeita, joista vaikuttava aine alkaa vapautua 2–3 tunnin viiveellä. Sekä terveiden koehenkilöiden että Crohnin tautia sairastavien plasmassa budesonidin maksimipitoisuus (keskimäärin 1–2 ng/ml) saavutettiin noin 5 tunnin kuluttua yksittäisen ennen ateriala otetun Budenofalk 3 mg -annoksen jälkeen. Vaikuttavaa ainetta vapautuu siis eniten ileumin loppuosassa ja umpisuoleessa eli Crohnin taudin pääasiallisella tulehdusalueella.

Ileostomiapotilaissa budesonidin vapautuminen Budenofalk 3 mg -kapseleista on samaa luokkaa kuin terveissä henkilöissä ja Crohnin tautia sairastavissa. Ileostomiapotilaista noin 30–40 % vapautuneesta budesonidista havaittiin ileumsäiliössä, mikä viittaa siihen, että suuri osa Budenofalk 3 mg -valmisteesta vapautuneesta budesonidista kulkeutuu normaalisti kooloniin.

Samanaikainen ruokailu voi viivästyttää rakeiden vapautumista mahalaukussa 2–3 tuntia, jolloin kokonaisviive on noin 4–6 tuntia imeytymisnopeuden kuitenkin muuttumatta.

### Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on suuri (noin 3 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90-prosenttista.

### Biotransformaatio

Budesonidi käy läpi voimakkaan (noin 90-prosenttisen) maksametabolian. Sen metaboliittien glukokortikoidivaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin glukokortikoidivaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta.

### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 3–4 tuntia. Systeeminen hyötyosuus on sekä terveissä koehenkilöissä että tyhjiin mahaan lääkkeen ottaneissa Crohnin tautia sairastavissa noin 9–13 %. Budesonidin HPLC-nestekromatografiamenetelmällä mitattu puhdistuma on noin 10–15 l/min.

### Erityisryhmät

#### *Maksasairaudet:*

Budesonidi metaboloituu merkittävässä määrin maksassa. Systeeminen budesonidialtistus voi olla suurentunut maksan vajaatoiminnassa budesonidin CYP3A4-välitteisen metabolian heikkenemisen takia. Vaikutus riippuu maksasairauden tyypistä ja vaikeusasteesta.

#### *Pediatriset potilaat:*

Budesonidin farmakokinetiikkaa arvioitiin 12 lapsella ja nuorella (5–15-vuotiaita), joilla oli Crohnin tauti. Toistuvien budesonidiannosten (3 x 3 mg budesonidia viikon ajan) jälkeen budesonidin keskimääräinen AUC-arvo antovälin aikana oli noin 7 ng h/ml ja  $C_{max}$  noin 2 ng/ml. Suun kautta otetun budesonidin (3 mg kerta-annos) jakautuminen oli lasten ja nuorten elimistössä samanlaista kuin aikuisissa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Akuuttia, subkroonista ja kroonista toksisuutta koskeneissa prekliinisissä budesoniditutkimuksissa havaittiin kateenkorvan ja lisämunuaiskuoren atrofiaa ja etenkin lymfosyyttien määrän vähenemistä. Nämä vaikutukset olivat samaa luokkaa kuin muilla glukokortikoideilla tai niitä heikompia. Kuten kaikkien glukokortikoidien käytön yhteydessä, annoksesta ja hoidon kestosta sekä sairaudesta riippuen, näillä steroidivaikutuksilla voi olla merkitystä myös ihmiselle.

Budesonidilla ei ollut mutageenistä vaikutusta useissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Budesonidin pitkäaikaistutkimuksissa rotalla havaittiin basofiilisten maksapesäkkeiden vähäistä lisääntymistä. Karsinogeenisuustutkimuksissa taas havaittiin primaaristen maksakasvainten, astrozytoomien (urostotissa) ja nisäkasvainten (naarasrotissa) lisääntymistä. Nämä kasvaimet johtuvat todennäköisesti lääkkeen spesifisestä vaikutuksesta steroidireseptoreihin, maksan metaboliakuorman suurenemisesta ja anabolisista vaikutuksista. Myös muilla glukokortikoideilla on havaittu olevan samoja vaikutuksia rottakokeissa, joten kyseessä on luokkavaikutus. Ihmisessä ei ole havaittu tämänkaltaisia vaikutuksia budesonidin käytön yhteydessä sen paremmin kliinisissä tutkimuksissa kuin spontaaneissa raporteissakaan.

Yleisesti ottaen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Budesonidin ja muiden glukokortikosteroidien käytön eläinten tiineyden aikana on osoitettu aiheuttavan sikiön kehityspoikkeavuuksia. Ilmiön merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan ole selvitetty (ks. myös kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Kapselin sisältö:**

Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi A) (Eudragit RL)

Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B) (Eudragit RS)

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Metakryylihapo–metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)

Metakryylihapo–metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:2) (Eudragit S 100)

Povidoni K25

Puhdistettu vesi\*

Sakkaroosi

Talkki  
Trietyylisitraatti

\* välivaiheessa käytetty apuaine

**Kapselin kuori:**

Musta rautaoksidi (E172)  
Erytrosiini (E 127)  
Liivate  
Puhdistettu vesi  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Titaanidioksidi (E171)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

3 vuotta

**6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Al/PVC/PVDC -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 50, 90, 100 tai 120 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16110

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.4.2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.2.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.11.2018