

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budenofalk 9 mg enterorakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 9 mg budesonidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi annospussi sisältää 828 mg sakkaroosia, 36 mg laktoosimonohydraattia ja 900 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterorakeet

Valkoiset tai luonnonvalkoiset sitruunantuoksuiset rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Remission saavuttaminen potilailla, joilla on aktiivinen kollageenikoliitti

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Crohnin tauti ja kollageenikoliitti

Yli 18-vuotiaat aikuiset

Suosittelava vuorokausiannos on yksi annospussi (sisältää enterorakeita, joissa on 9 mg budesonidia) kerran vuorokaudessa aamuisin, noin puoli tuntia ennen aamiaista.

Pediatriset potilaat

Budenofalk 9 mg enterorakeita ei pidä määrätä lasten eikä nuorten hoitoon, sillä sen käytöstä ei ole riittävästi kokemusta tässä ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilaille ei ole erityisiä annostussuosituksia (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Valmisteen käytöstä tällä potilasryhmällä on vain rajallisesti tietoa, joten spesifisiä annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta

Yhden annospussin sisältö otetaan ennen aamiaista. Rakeet asetetaan kielen päälle ja niellään kokonaisina runsaan nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata, jottei niiden enteropäällyste vaurioidu. Rakeiden ennenaikaisen hajoamisen vaikutuksia lääkeaineen jakautumiseen ei voida ennakoita.

Hoidon kesto

Hoitoa voidaan jatkaa enintään 8 viikon ajan.

Hoidon lopettaminen

Budenofalk 9 mg -enterorakeiden käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti. Hoidon lopussa Budenofalk 9 mg enterorakeiden annosteluväliä on pidennettävä siten, että ne otetaan joka toinen päivä enimmillään kahden viikon ajan. Tämän jälkeen hoito voidaan lopettaa.

4.3 Vasta-aiheet

Budenofalk 9 mg enterorakeita ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Budenofalk 9 mg enterorakeita käytettäessä systeeminen steroidipitoisuus on pienempi kuin tavanomaisella suun kautta otettavalla glukokortikoidihoidolla. Jos potilas siirtyy Budenofalk- hoitoon jostakin toisesta glukokortikoidihoidosta, systeemisen steroidipitoisuuden pieneneminen voi aiheuttaa oireita.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on tuberkuloosi, hypertensio, diabetes, osteoporoosi, peptinen haavauma, glaukooma tai kaihi, jos hänen suvussaan 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 psykeen/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 aiheutta 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 riipeästi erikoistason hoitoa. Glukokortikoidien käyttöä ei pidä lopettaa, ja annosta on ehkä suurennettava.

Tuhoarokko

Jos immuunipuutteinen potilas altistuu tuhoarokolle, 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 9 mg enterorakeet sisältävät laktoosia, sakkaroosia ja sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi- intoleranssi, glukoosi-galaktoosi- imeytymishäiriö, sukraasi-isomaltasi-entsyymien puutos, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai perinnöllinen laktaasiinpuutos, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Sydän glykosidit

Kaliumvaje saattaa voimistaa glykosidin vaikutusta.

Salureettiset aineet

Kaliumin erittyminen virtsaan saattaa voimistua.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sytokromi P450

- CYP3A4:n estäjät

Yhteiskäytön CYP3A: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 indusorit
CYP3A4:n indusorit, kuten karbamatsepiini ja rifampisiini, saattavat pienentää sekä systeemistä budesonidialtistusta että suolen limakalvon paikallista budesonidialtistusta. Budesonidiannosta on ehkä muutettava (esim. 3 mg budesonidikapseleita käyttäen).
- 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 affiniteettia 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 merkittävä. Omepratsoli ei vaikuta budesonidin farmakokinetiikkaan.

Steroideja sitovat yhdisteet

Mahdollisia yhteisvaikutuksia steroideja sitovien synteettisten resiinien, esim. kolestyramiinin, ja antasidien kanssa ei teoriassa voida sulkea pois. Jos näitä lääkkeitä otetaan yhdessä Budenofalk 9 mg enterorakeiden 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 budenosidihoito voi johtaa lisämunuaistoinnin suppressioon, aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoimissa tehtävän ACTH-rasituskokeen tulokset saattavat vääristyä (alhaiset arvot).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hoitoon Budenofalk 9 mg enterorakeet -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 9 mg enterorakeita 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 rintamaitoon (saatavilla olevat tiedot koskevat inhaloitavaa budesonidia). Hoitoannoksina käytettävät Budenofalk 9 mg enterorakeet vaikuttavat imetettävään lapseen todennäköisesti kuitenkin vain vähäisessä määrin. Potilaan on siis joko lopetettava imetys tai keskeytettävä budesonidihoito / pidättäydyttävä sen käytöstä. Päätöstä tehtäessä on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja hoidon edut 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 yleisyydenluokkia:

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).

Elinjärjestelmä	MedDRA-luokituksen mukainen yleisyys	Haittavaikutus
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	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
<u>Silmät</u>	Harvinainen	Glaukooma, kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<u>Ruoansulatuselimi-</u> <u>tö</u>	Yleinen	Ylävatsavaivat
	Melko harvinainen	Maha- tai pohjukaissuolihaava
	Harvinainen	Haimatulehdus
	Hyvin harvinainen	Ummetus
<u>Immuunijärjestelmä</u>	Yleinen	Infektioriskin suureneminen
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Yleinen	Lihaskipu, nivelkipu, lihasheikkous ja lihasten nykiminen, osteoporoosi
	Harvinainen	Luunekroosi
<u>Hermosto</u>	Yleinen	Päänsärky

	Hyvin harvinainen	Nuorilla idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio, myös papillaturvotus
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	Yleinen	Masennus, ärtyisyys, euforia
	Melko harvinainen	Psikomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistus
	Harvinainen	Aggressio
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Yleinen	Allerginen eksanteema, petekiat, haavojen hidas paraneminen, kosketusihottuma
	Harvinainen	Mustelmat
<u>Verisuonisto</u>	Hyvin harvinainen	Tromboosiriskin suureneminen, vaskuliitti (vieroitusoireita pitkäaikaishoidon jälkeen)
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Hyvin harvinainen	Väsytys, huonovointisuus

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

Silloin tällöin saattaa esiintyä systeemisille glukokortikoideille tyypillisiä haittatapahtumia. Nämä haittatapahtumat riippuvat annostuksesta, hoidon kestosta, muun glukokortikoidihoidon samanaikaisesta tai aiemmasta käytöstä ja yksilöllisestä herkyydestä.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että glukokortikoideihin liittyviä haittatapahtumia esiintyy Budenofalkin peroraalisen käytön aikana harvemmin kuin vastaavilla annoksilla toteutetun peroraalisen prednisolonihoitoa aikana.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
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

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa ei tunneta täysin. Kliinisen farmakologian tutkimusten ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat vahvasti siihen, että Budenofalk-enterorakeiden 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 merkittävästi vähemmän kuin systeeminen hoito ja vaikuttaa vähemmän tulehdusmerkkiaineisiin.

Budenofalk-enterorakeet vaikuttavat annosriippuvaisesti plasman kortisolipitoisuuteen. Tämä vaikutus on budesonidin suositusannoksella (9 mg/vrk) merkittävästi pienempi kuin käytettäessä systeemisiä glukokortikoideja kliinisesti vastaavina vaikuttavina annoksina.

Kliininen tutkimus, johon osallistui Crohnin tautia sairastavia potilaita

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, kaksoisnaamioituun tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli lievä tai keskivaikea ($200 < \text{CDAI} [\text{Crohnin taudin aktiivisuusindeksi}] < 400$) Crohnin tauti ileumin loppuosan ja/tai nousevan koolonin alueella. Tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa otetun 9 mg:n budesonidiannoksen ja kolmesti vuorokaudessa otetun 3 mg:n budesonidiannoksen tehokkuutta.

Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli remissiossa ($\text{CDAI} < 150$) olevien potilaiden osuus viikolla 8. Tutkimukseen otettiin yhteensä 471 potilasta (analysoitava kokonaispopulaatio, FAS), ja heistä 439 soveltui *per protocol*-analyysipopulaatioon (PP). Tutkimuksen kahden hoitoryhmän lähtötilanteen ominaisuuksissa ei ollut oleellisia eroja. Konfirmatorisessa analyysissä todettiin, että remissiossa oli 71,3 % potilaista 9 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 75,1 % potilaista 3 mg kolmesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä (PP); ($p = 0,01975$). Tämä osoittaa, että kerran vuorokaudessa otettu 9 mg:n budesonidiannos on vertailukelpoinen (non-inferior) kolmesti vuorokaudessa otettuun 3 mg:n budesonidiannokseen nähden.

Lääkkeeseen liittyneitä vakavia haittatapahtumia ei ilmoitettu esiintyneen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Päällysteen vuoksi vaikuttava aine alkaa vapautua Budenofalk 9 mg enterorakeista 2–3 tunnin viiveellä. Terveillä koehenkilöillä budesonidin maksimipitoisuus plasmassa (keskimäärin 2,2 ng/ml) saavutettiin noin 6 tunnin kuluttua yksittäisen enterorakeina tyhjään mahaan otetun 9 mg budesonidiannoksen jälkeen.

Tutkittaessa budesonidienterorakeiden 3 mg kerta-annoksia todettiin, että samanaikainen ruokailu voi viivästyttää rakeiden vapautumista mahalaukussa noin 2–3 tuntia, jolloin kokonaisviive on noin 4–6 tuntia. Imeytymisnopeus ei kuitenkaan muutu.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Budesonidi läpikäy voimakkaan (noin 90-prosenttisen) maksametabolian. Sen metaboliittien glukokortikoidivaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6 β -hydroksibudesonidin ja 16 α -hydroksiprednisolonin glukokortikoidivaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 3–4 tuntia. Systeeminen hyötyosuus on noin 9–13 % sekä terveillä koehenkilöillä että tyhjään mahaan lääkkeen ottaneilla tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla. Budesonidin puhdistuma on noin 10–15 l/min.

Budesonidi erittyy munuaisteitse vain vähäisissä määrin, jos lainkaan.

Erityisryhmät (maksapotilaat)

Budesonidi metaboloituu merkittävässä määrin maksassa. Maksan vajaatoiminnassa systeeminen budesonidialtistus voi suurentua budesonidin CYP3A4-välitteisen metabolian heikkenemisen takia. Vaikutus riippuu maksasairauden tyypistä ja vaikeusasteesta.

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 tai heikompia kuin muilla glukokortikoideilla. Kuten kaikkien glukokortikoidien käytön yhteydessä, näillä steroidivaikutuksilla voi olla merkitystä myös ihmiselle, annoksesta ja hoidon kestosta sekä sairaudesta riippuen.

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 (urosrotella) ja nisäkasvainten (naarasrotilla) 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 tällä eläinlajilla.

Budesonidi ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen. Kuten muidenkin glukokortikoidien, budesonidin on osoitettu aiheuttavan tiineillä eläimillä sikiökuolemia ja sikiön kehityspoikkeavuuksia (pesueiden pienentymistä, sikiöiden kasvuhidastumaa ja luustopoikkeavuuksia). Joidenkin glukokortikoidien on ilmoitettu aiheuttavan suolakihalkiota eläimillä. Löydöksen merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan ole selvitetty (ks. myös kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi A) (Eudragit RL),
ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B) (Eudragit RS),
vedetön sitruunahappo (pH:n säätelyyn)
laktoosimonohydraatti
sitruuna-aromi
magnesiumstearaatti
metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)
metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2) (Eudragit S 100),
povidoni K25
sukraloosi
sokerirakeet (sisältävät sakkaroosia ja maissitärkkelystä),
sorbitoli (E420)
talkki,
trietyylisitraatti,
ksantaanikumi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyesteri/alumiini/polyeteenifoliopussi.

Pakkauskoot: 15, 20, 30, 50, 60 annospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg Saksa
Puh. +49 (0)761 1514-0

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28000

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.03.2017