

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Budezonid Ferring 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 9 mg budezonida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat 50 mg

Vsebuje lecitin iz sojinega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela do sivkasto bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena, gastrorezistentna tableta, premera približno 9,5 mm, debeline približno 4,7 mm in z vtisnjeno oznako »MX9« na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Budezonid Ferring je indicirano pri odraslih za:

- vzpostavitev remisije pri bolnikih z blagim do zmernim aktivnim ulceroznim kolitisom (UC), kjer zdravljenje s 5-ASA ni zadostno,
- vzpostavitev remisije pri bolnikih z aktivnim mikroskopskim kolitisom (MC).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Ulcerozni kolitis in mikroskopski kolitis:

Priporočeni dnevni odmerek za vzpostavitev remisije je ena 9 mg tableta zjutraj, do 8 tednov.

Ob prekinitvi zdravljenja je lahko koristno postopno zmanjšanje odmerka (za več podrobnosti o prekinitvi zdravljenja glejte poglavje 4.4).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Budezonid Ferring pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo, zato uporaba pri pediatrični populaciji ni priporočljiva, dokler ne bodo na voljo nadaljnji podatki.

##### *Starejši ljudje*

Ni posebnih priporočil glede prilagajanja odmerjanja, pri čemer so izkušnje z uporabo zdravila Budezonid Ferring pri starejših ljudeh omejene.

Zdravilo Budezonid Ferring 9 mg ni bilo preučevano pri bolnikih z okvaro jeter in ledvic, zato sta potrebni previdnost in spremljanje pri uporabi tega zdravila pri teh bolnikih.

#### Način uporabe

Ena tableta zdravila Budezonid Ferring 9 mg se zaužije peroralno zjutraj, s hrano ali brez nje. Tableto je potrebno pogoltniti celo s kozarcem vode in se je ne sme deliti, zdrobiti ali žvečiti, da se filmska obloga za zagotavljanje podaljšane sproščanja ne poškoduje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, sojino olje, arašidovo olje ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Previdnost pri uporabi zdravila Budezonid Ferring je potrebna pri bolnikih z infekcijami, hipertenzijo, sladkorno boleznijo, osteoporozo, peptično razjedo, glavkomom ali katarakto, sladkorno boleznijo ali glavkomom v družinski anamnezi oziroma katerim koli bolezenskim stanjem, pri katerih imajo lahko glukokortikoidi neželene učinke.

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

Zmanjšano delovanje jeter lahko vpliva na izločanje glukokortikoidov, vključno z budezonidom, kar povzroči višjo sistemsko izpostavljenost. Pozorni morate biti na možne sistemske neželene učinke. Možni sistemski neželeni učinki vključujejo glavkom.

Ko je potrebno zdravljenje prekiniti, je lahko koristno postopno zmanjševanje odmerka po presoji lečečega zdravnika.

Pri zdravljenju z zdravilom Budezonid Ferring dosežemo manjše sistemske koncentracije steroidov kot pri običajnem peroralnem zdravljenju z glukokortikoidi. Prehod z drugega steroidnega zdravila lahko torej povzroči simptome zaradi spremembe sistemske koncentracije steroidov. Nekateri bolniki lahko občutijo nespecifično slabo počutje med obdobjem prekinitve, kot so na primer bolečina v mišicah in sklepih. V redkih primerih, kjer se pojavijo simptomi, kot so utrujenost, glavobol, navzea in bruhanje, je treba pomisliti na splošen nezadosten učinek kortikosteroidov. V teh primerih je včasih potrebno začasno povišati odmerek sistemskih kortikosteroidov.

Zaradi znanega imunološkega učinka kortikosteroidov je verjetno, da pri sočasni uporabi zdravila Budezonid Ferring in cepiv pride do zmanjšane imunskega odziva na cepivo.

Izogibajte se sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci izoencima CYP3A4. V kolikor to ni mogoče, naj bo obdobje med zdravljenji čim daljše. Razmislimo lahko tudi o znižanju odmerka zdravila Budezonid Ferring (glejte poglavje 4.5). Po zaužitju znatne količine grenivkega soka (ki zavira aktivnost encima CYP3A4 pretežno v črevesni sluznici) se sistemska izpostavljenost peroralnega budezonida poveča za približno dvakrat. Kot je to tudi pri drugih zdravilih, ki se primarno metabolizirajo preko encima CYP3A4, se je zato potrebno izogibati rednemu uživanju grenivke ali grenivkega soka (drugi sokovi, kot so pomarančni ali jabolčni, ne zavirajo aktivnosti encima CYP3A4). Glejte tudi poglavje 4.5.

Zdravilo Budezonid Ferring vsebuje lecitin (sojino olje). Če je bolnik preobčutljiv na arašide ali sojo, ne sme jemati tega zdravila.

Zdravilo Budezonid Ferring vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Za kortikosteroide na splošno veljajo naslednja opozorila in previdnostni ukrepi:

- Ob prehodu iz sistemskega zdravljenja s kortikosteroidi z večjim sistemskih učinkom so pri bolnikih opazili adrenalno supresijo.
- Zaviranje vnetnega odziva in imunskega sistema poveča dovzetnost za okužbe.
- Kortikosteroidi lahko povzročijo zavoro osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA – *hypothalamus-hypophysis-adrenal axis*) in zmanjšajo telesni odziv na stres. Če so bolniki izpostavljeni kirurškemu posegu ali drugim stresnim dejavnikom, je priporočljivo dodatno sistemsko kortikosteroidno zdravljenje.
- Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne glukokortikoide, se lahko norice in ošpice izrazijo v hujši obliki. Zlasti je treba paziti, da se prepreči izpostavljenost pri bolnikih, ki prej niso preboleli teh bolezni. Če se bolniki okužijo ali obstaja sum, da so se okužili, razmislite o zmanjšanju ali prekinitvi zdravljenja z glukokortikosteroidi po presoji lečečega zdravnika.
- Lahko se pojavijo sistemski učinki steroidov, predvsem pri visokih odmerkih in podaljšanem jemanju. Učinki lahko vključujejo Cushingov sindrom, adrenalno supresijo, zastoj rasti, zmanjšano mineralno gostoto kosti, katarakto, glavkom in zelo redko širok razpon psihiatričnih/vedenjskih učinkov (glejte poglavje 4.8).
- Posebna previdnost je potrebna pri možnosti sistemskega zdravljenja s kortikosteroidi pri bolnikih s trenutnimi hudimi razpoloženskimi motnjami ali hudimi razpoloženskimi motnjami v anamnezi bolnika ali sorodnikov v prvem kolenu. Zamenjava zdravljenja s kortikosteroidi z visokim sistemskim učinkom včasih odkrije alergije, npr. rinitis in ekcem, ki so bile prej nadzorovane s sistemskim zdravljenjem.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Budezonid se primarno presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Zaviralci tega encima so npr. ketokonazol, itrakonazol, zaviralci proteaze HIV (vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat) in grenivkin sok. Sočasno zdravljenje z zaviralci encima CYP3A naj bi večkratno povečalo sistemsko izpostavljenost budezonidu in tveganje za sistemske neželene učinke (glejte poglavje 4.4). Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Pri kombiniranem zdravljenju naj bo obdobje med odmerki zdravil v kombinaciji čim daljše. Razmislimo lahko tudi o znižanju odmerka budezonida. Ni verjetno, da bi budezonid zaviral metabolizem drugih zdravil preko CYP3A4, saj ima nizko afiniteto do encima.

Sočasno zdravljenje z induktorji izoencima CYP3A4, kot je karbamazepin, lahko zmanjša izpostavljenost budezonidu, kar lahko zahteva povišanje odmerka.

Med interakcije kortikosteroidov, ki lahko predstavljajo znatno tveganje za določene bolnike, spadajo tiste s srčnimi glikozidi (povečanje učinka zaradi znižanja ravni kalija) in z diuretiki (povečanje izločanje kalija).

Pri ženskah, ki so hkrati jemale tudi estrogene ali kontraceptivne steroide, so opazili zvišane plazemske koncentracije in okrepljene učinke kortikosteroidov, pri sočasnem jemanju budezonida in peroralnih nizkoodmernih kombiniranih kontraceptivov pa tega učinka niso opazili.

Čeprav ni bilo preučevano, lahko sočasna uporaba holestiramina ali antacidov zmanjša privzem budezonida, kot pri drugih zdravilih. Zato se teh zdravil ne sme jemati sočasno, ampak v razmiku najmanj dveh ur.

Omeprazol v priporočenem odmerku ne vpliva na farmakokinetiko peroralnega budezonida, medtem ko ima cimetidin majhen, a klinično nepomemben učinek.

Ker je lahko delovanje nadledvične žleze zavrtlo, so rezultati stimulacijske preiskave ACTH pri diagnostiki okvare hipofize lahko napačni (nizke vrednosti).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi inhalacijskega budezonida pri velikem številu izpostavljenih nosečnosti niso pokazali neželenih učinkov. Čeprav ni podatkov o izidih izpostavljenih nosečnosti po peroralni uporabi, je biološka uporabnost po peroralni uporabi nizka. Pri poskusih na živalih so pokazali, da so kortikosteroidi pri visoki izpostavljenosti škodljivi (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Budezonid Ferring naj se uporabi med nosečnostjo le, če potencialna korist upravičuje potencialno tveganje za plod.

##### Dojenje

Budezonid se izloča v materino mleko.

Vzdrževalno zdravljenje z inhalacijskim budezonidom (200 ali 400 mikrogramov dvakrat na dan) pri astmatičnih doječih ženskah ima za posledico zanemarljivo sistemsko izpostavljenost dojenih otrok budezonidu.

V farmakokinetični študiji je bil dnevni odmerek za dojenega otroka ocenjen na 0,3 % dnevnega odmerka za mater pri obeh odmerkih. Povprečna plazemska koncentracija je bila pri dojenih otrocih ocenjena na 1/600 plazemske koncentracije, zabeležene pri materah, ob predpostavki popolne peroralne biološke uporabnosti pri dojenem otroku.

Koncentracije budezonida so bile v vseh vzorcih plazme dojenčkov manjše od meje določitve. Na podlagi podatkov o inhalacijskem budezonidu in dejstva, da ima budezonid linearne farmakokinetične lastnosti po inhalacijskem, peroralnem in rektalnem dajanju znotraj terapevtskega intervala odmerjanja, je pri terapevtskih odmerkih budezonida pričakovati majhno izpostavljenost dojenega otroka. Ti podatki podpirajo nadaljnjo peroralno ali rektalno uporabo budezonida med dojenjem.

##### Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Budezonid Ferring na plodnost pri človeku. V študijah na podganah zdravljenje z budezonidom ni vplivalo na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev z zdravilom Budezonid Ferring niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji se je potrebno zavedati, da se lahko pojavi občasna omotičnost ali utrujenost (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Budezonid Ferring, so predstavljeni v Preglednici 1. Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali za terapevtsko skupino, so predstavljeni v Preglednici 2. V kliničnih preskušanjih II. in III. faze so primerjali incidenco neželenih dogodkov za zdravilo Budezonid Ferring v priporočenem odmerku 9 mg/dan s placebom. Večina neželenih dogodkov je bila blage do zmerne jakosti in niso bili resne narave.

Pri navajanju neželenih učinkov so uporabljene naslednje pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

**Preglednica 1 Z zdravilom Budezonid Ferring povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, z več kot enim primerom (N = 255)**

Organski sistem po MedDRA	Poimenovanje neželenega učinka zdravila	
	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkocitoza
Psihiatrične motnje	nespečnost	spremenjeno razpoloženje
Bolezni živčevja	glavobol	omotica
Bolezni prebavil	navzea, bolečina v zgornjem delu trebuha, abdominalna distenzija, bolečina v trebuhu, suha usta, dispepsija	flatulenca
Bolezni kože in podkožja	akne	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	bolečine v hrbtu, mišični spazmi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	periferni edem
Preiskave	znižanje ravni kortizola v krvi	

**Preglednica 2 Dogodki, poročani za terapevtsko skupino (zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju, kortikosteroidi z lokalnim delovanjem, budezonid)**

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Cushingoidne značilnosti			upočasnjena rast pri otrocih*
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija			
Psihiatrične motnje	vedenjske spremembe, kot so nervoznost, nespečnost in nihanje razpoloženja, depresija	psihomotorična hiperaktivnost, tesnoba	agresija	

Bolezni živčevja		tremor		
Očesne bolezni			katarakta, vključno s subkapsularno katarakto, glavkom, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)	
Srčne bolezni	palpitacije			
Bolezni prebavil	dispepsija			
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije (urtikarija, eksantem)		ekhimoza	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči			
Motnje reprodukcije in dojk	menstruacijske motnje			

\*Upoštevati je potrebno, da zdravila Budezonid Ferring ni priporočljivo uporabljati pri otrocih (glej 4.2).

Večino neželenih dogodkov, navedenih v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, je lahko pričakovati tudi pri drugih zdravljenjih z glukokortikoidi.

Pojavijo se lahko neželeni učinki, značilni za sistemske kortikosteroide (npr. Cushingoidne značilnosti in upočasnjena rast). Ti so odvisni od velikosti odmerka, trajanja zdravljenja, hkratnega ali predhodnega zdravljenja z drugimi kortikosteroidi in od posameznikove občutljivosti.

#### Pediatrična populacija

Podatkov ni na voljo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri akutnem prevelikem odmerjanju ne pričakujemo akutne klinične krize, niti pri uporabi zelo visokih odmerkov, zaradi majhne sistemske razpoložljivosti zdravila Budezonid Ferring. Zdravljenje sestoji iz podpornega in simptomatskega zdravljenja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju, Kortikosteroidi z lokalnim delovanjem

Oznaka ATC: A07EA06

#### Mehanizem delovanja

Natančnega mehanizma delovanja budezonida pri zdravljenju ulceroznega kolitisa in mikroskopskega kolitisa še ne poznamo. Na splošno budezonid zavira več vnetnih procesov, vključno s produkcijo citokinov, aktivacijo vnetnih celic in izražanjem adhezijskih molekul na endotelijskih in epiteljskih celicah. Pri odmerkih, ki so klinično enakovredni odmerkom prednizolona, povzroča budezonid bistveno manjšo supresijo osi HPA in ima manj izražen učinek na kazalnike vnetja.

Izsledki kliničnih farmakoloških in farmakokinetičnih študij kažejo, da način delovanja zdravila Budezonid Ferring temelji predvsem na lokalnem delovanju zdravila v črevesju.

#### Farmakodinamični učinki

Za tehnologijo podaljšanega sproščanja MMX je značilna večkratna ogrodna struktura, prevlečena z gastrozistentno oblogo, ki se raztopi v črevesni tekočini, s pH-jem višjim kot 7.

Po zaužitju farmacevtske oblike gastrozistentna obloga zaščiti odmerek med prehodom skozi želodec in dvanajstnik do spodnjega dela črevesja. Ko zmanjka zaščitne plasti, črevesna tekočina pride v stik s hidrofilnim ogrodnim polimerom, ki začne nabrekati do nastanka viskoznege gelnega ogrodja. Topilo, ki prodre v gelno ogrodje, sprošča učinkovino iz lipofilnega ogrodja. Budezonid se sprošča v črevesni trakt z nadzorovano hitrostjo skozi celotni kolon.

Budezonid je glukokortikoid, ki se uporablja za zdravljenje vnetnih črevesnih bolezni. Ima topikalno protivnetno aktivnost, ampak ne zniža ravni kortizola do iste mere kot sistemski glukokortikoidi.

#### Klinična učinkovitost

##### Ulcerozni kolitis:

Izvedeni sta bili dve randomizirani nadzorovani klinični študiji III. faze, ki sta vključevali 1022 odraslih bolnikov z blagim do zmernim aktivnim ulceroznim kolitisom. 255 bolnikov je bilo 8 tednov zdravljenih z 9 mg zdravila Budezonid Ferring na dan. Vključeni bolniki se bodisi predhodno niso zdravili (42 % ITT) bodisi je bilo zdravljenje s 5-ASA pri njih neuspešno (58 % ITT). Obe študiji sta vključevali referenčno skupino, mesalazin (Asacol) oziroma budezonid (Entocort), z namenom da bi dokazali občutljivost preskušanja. Definicija remisije v obeh študijah je bila  $\leq 1$  točka po točkovanju po UCDAI lestvici, skupaj z 0 točkami za rektalne krvavitve in frekvenco odvajanja blata, normalno sluznico (brez luščenja) in znižanjem točke za endoskopijo za  $\geq 1$  točko.

Učinki zdravila Budezonid Ferring 9 mg tablete ob primarni končni točki:

Študija	Budezonid Ferring 9 mg Remisija (%)	Placebo Remisija (%)	p=
Študija CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Študija CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Statistično značilna razlika za zdravilo Budezonid Ferring 9 mg tablete v primerjavi s placebom je bila dokazana v obeh študijah, in sicer je znašala 10,4 % oziroma 12,9 %.



Zdravljenje s 5-ASA je standardno pri blagi do zmerni bolezni. Rezultati direktne primerjave zdravila Budezonid Ferring in 5-ASA niso na voljo. Zaradi tega mora biti mesto zdravila Budezonid Ferring v terapevtski obdelavi še vzpostavljeno. Začetno zdravljenje z zdravilom Budezonid Ferring lahko koristi nekaterim bolnikom.

Spodaj so predstavljeni dokazi za mikroskopski kolitis (kolagenski kolitis in limfocitni kolitis). Ti dokazi izhajajo iz študij z zdravilom Entocort, ki vsebuje budezonid. Sistemska razpoložljivost tega zdravila je podobna razpoložljivosti zdravila Budezonid Ferring, ki vsebuje budezonid (glejte poglavje 5.2).

#### Kolagenski kolitis:

Dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani indukcijski študiji, ki sta trajali šest in osem tednov, sta preučevali klinične in histološke učinke budezonida v odmerku 9 mg/dan pri zdravljenju kolagenskega kolitisa.

V prvi študiji, ki je trajala 6 tednov, je bilo 23 bolnikov randomiziranih na prejemanje budezonida v odmerku 9 mg/dan, 22 bolnikov pa je prejelo placebo. Stopnja klinične remisije je bila v skupini z budezonidom bistveno višja ( $p < 0,001$ ) kot v skupini s placebom, 86,9 % v primerjavi s 13,6 %. Histološko izboljšanje so opazili pri 14 bolnikih iz skupine, ki je prejela budezonid (60,9 %) in pri enem iz skupine, ki je prejela placebo (4,5 %;  $p < 0,001$ ). V drugi študiji je bilo 10 bolnikov randomiziranih na prejemanje budezonida v trajanju 8 tednov (9 mg/dan 4 tedne, 6 mg/dan 2 tedna in 3 mg/dan 2 tedna) in 10 bolnikov na prejemanje placeba. Vseh 10 bolnikov, ki so prejeli budezonid, je imelo klinični odziv, v primerjavi z dvema iz skupine s placebom ( $p < 0,001$ ).

Dve odprti študiji (faza uvajanja randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij vzdrževanja) sta preučevali učinkovitost budezonida v odmerku 9 mg / dan v obdobju 6 tednov. V prvi študiji je 46 bolnikov (96%) doseglo klinično remisijo v 2–30 (povprečno 6,4) dneh, z izrazitim izboljšanjem konsistence blata. V drugi študiji je bilo od 42 bolnikov, ki so začeli študijo, 34 bolnikov (81%) v 6. tednu v klinični remisiji (povprečna pogostost odvajanja blata trikrat ali manj na dan).

#### Limfocitni kolitis:

Dokazi za to indikacijo so omejeni. Izvedena je bila ena randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri 15 bolnikih z limfocitnim kolitisom. Enajst oseb je dobivalo budezonid v odmerku 9 mg/dan, štirje bolniki pa so 8 tednov prejeli placebo. Klinični odziv (opredeljen kot vsaj 50-odstotno izboljšanje pogostosti odvajanja blata) so opazili pri 25% v skupini, ki je prejela placebo, in pri 91% v skupini, ki je prejela budezonid ( $p = 0,03$ ).

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Budezonid Ferring ni bilo preučevano pri pediatrični populaciji.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju navadne mikronizirane spojine je absorpcija skoraj popolna. Velik del zdravila v ne formulirani obliki je absorbiranega iz ileuma in ascendentnega kolona.

Sistemska razpoložljivost budezonida po enkratnem odmerku zdravila Budezonid Ferring pri zdravih prostovoljcih so primerjali z razpoložljivostjo pri zdravilu Entocort. Rezultati so bili podobni, približno 10 %. Razlog je predsistemiški metabolizem v jetrih. Najvišje plazemske koncentracije budezonida so bile približno 1,3-1,8 ng/ml, 13-14 ur po odmerjanju. Sočasno odmerjanje zdravila Budezonid Ferring s hrano ni klinično pomembno vplivalo na absorpcijo. Pokazali so, da ni možnosti kopičenja zdravila po večkratnem odmerjanju.

### Porazdelitev

Budezonid ima velik porazdelitveni volumen (približno 3 l/kg). Njegova vezava na plazemske beljakovine je v povprečju 85-90 %.

## Biotransformacija

Budezonid je podvržen obsežni biotransformaciji v jetrih, pri čemer nastanejo metaboliti s šibkim glukokortikoidnim delovanjem. Glukokortikoidna aktivnost njegovih poglavitnih metabolitov, 6β-hidroksibudezonida in 16α-hidroksiprednizolona, je manjša od 1 % aktivnosti budezonida. Metabolizem budezonida poteka primarno z encimom CYP3A, podskupino citokroma P450.

## Izločanje

Izločanje budezonida je omejeno s hitrostjo absorpcije. Budezonid ima velik sistemski očistek (približno 1,2 l/min).

## Pediatrična populacija

Podatkov ali izkušenj o farmakokinetiki zdravila Budezonid Ferring pri pediatrični populaciji ni na voljo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične toksikološke in toksikokinetične premostitvene študije, ki so primerjale zdravilo Budezonid Ferring z obstoječo formulacijo budezonida s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Entocort® EC 3 mg kapsule, AstraZeneca) pri opicah makak, so potrdile, da pri zdravilu Budezonid Ferring dosežemo zakasneni vrh izpostavitve in zmanjšano celokupno izpostavitve v primerjavi z obstoječimi formulacijami budezonida, ob ohranitvi primerljivega varnostnega profila.

Predklinični podatki so pokazali, da so pri budezonidu učinki, kot so povečanje telesne mase, atrofija nadledvične žleze in priželjca ter vplivi na število limfocitov, manj ali enako izraženi kot pri uporabi drugih glukokortikoidov. Kot pri drugih glukokortikosteroidih in odvisno od odmerka, trajanja zdravljenja ter od bolezni, so lahko omenjeni steroidni učinki klinično pomembni tudi za ljudi.

Budezonid ni vplival na plodnost pri podganah. Raziskave so pokazale, da tako kot drugi glukokortikosteroidi tudi budezonid pri brejih podganah in kuncih povzroča smrt ploda in motnje v razvoju ploda (manjše število mladičev, intrauterini zastoj rasti ploda, anomalije skeleta). Poročali so, da nekateri glukokortikoidi povzročajo tudi nastanek volčjega žrela pri živalih, vendar pomen omenjenih izsledkov za človeka še ni bil ugotovljen (glejte tudi poglavje 4.6).

Budezonid v številnih *in vitro* ter *in vivo* testih ni imel mutagenih učinkov. V dolgoročnih študijah z budezonidom pri podganah so opazili rahlo povečanje števila bazofilnih žarišč v jetrih, v študijah kancerogenosti pa so opazili povečano incidenco primarnih hepatocelularnih neoplazem, astrocitomov (pri podganjih samcih) in tumorjev mlečne žleze (pri podganjih samicah). Ti tumorji so najverjetneje posledica specifičnega delovanja na steroidne receptorje, povečane presnovne obremenitve jeter in anabolnih učinkov na jetra. Omenjeni izsledki so poznani tudi iz študij delovanja drugih glukokortikosteroidov pri podganah in predstavljajo učinek skupine zdravil pri tej vrsti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete**

maščobne kisline (stearinska kislina) (E570)

lecitini (soja) (E322)

mikrokristalna celuloza (E460)

hidroksiopropilceluloza (E463)

laktoza monohidrat

silicijev dioksid (koloidni, hidratirani) (E551)

magnezijeve soli maščobnih kislin (magnezijev stearat) (E470b)

### **Filmska obloga tablete**

metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1:1  
metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1:2  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
trietilcitrat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC folije z aluminijasto prekrivno folijo, ki so shranjeni v kartonski škatli.

Pakiranja vsebujejo 10, 20, 30, 50, 60 ali 80 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/15/01986/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18.03.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 08.08.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02.09.2020