

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Budenofalk 2 mg/odmerek rektalna pena

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (1,2 g rektalne pene) vsebuje 2 mg budezonida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En odmerek zdravila vsebuje 600,3 mg propilenglikola (E1520), 8,4 mg cetilalkohola ter 15,1 mg cetil in stearylalkohola (sestavina emulgirajočega voska).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

rektalna pena

Bela do bledo bela kremasta čvrsta pena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje aktivnega ulceroznega kolitisa, ki je omejen na danko in sigmoidni kolon.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, starejši od 18 let

1 odmerek z 2 mg budezonida na dan.

Pediatrična populacija

Zdravila Budenofalk ne smete uporabljati pri otrocih zaradi nezadostnih izkušenj pri tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Budenofalk lahko bolnik uporablja zjutraj ali zvečer.

Bolnik naj najprej postavi aplikator na aluminijasti tlačni vsebnik in ga stresa približno 15 sekund, potem pa naj si aplikator vstavi v danko, tako daleč kot gre brez neprijetnega občutka. Opomba: Odmerek bo zadosten le, če bo bolnik držal vsebnik tako, da bo kupola črpalke obrnjena navzdol in bo vsebnik čimbolj v navpični legi. Bolnik naj si aplicira 1 odmerek zdravila Budenofalk s pritiskom na kupolo črpalke (do konca), ki naj jo spušča zelo počasi. Po aktivaciji pene naj aplikator obdrži na mestu 10 do 15 sekund, potem pa ga lahko potegne ven iz danke.

Najboljši učinek bo bolnik dosegel, če bo zdravilo Budenofalk uporabljal po odvajanju blata.

Trajanje zdravljenja

Dolžino zdravljenja določi lečeči zdravnik. Akutne epizode vnetja se običajno pomirijo v 6 do 8 tednih in po tem času mora bolnik prenehati z uporabo zdravila Budenofalk.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Budenofalk ne smemo dajati bolnikom :

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- z jetrno cirozo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju z zdravilom Budenofalk dosežemo manjše sistemske koncentracije steroidov kot pri uporabi običajnih peroralnih glukokortikosteroidov s sistemsko delujočimi kortikoidi. Prehod z drugega glukokortikosteroidnega zdravila lahko torej povzroči ponovni pojav simptomov zaradi spremembe sistemske koncentracije steroidov.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s tuberkulozo, hipertenzijo, sladkorno boleznijo, osteoporozo, peptičnim ulkusom, glavkomom, katarakto, sladkorno boleznijo v družinski anamnezi in glavkomom v družinski anamnezi oziroma katerim koli bolezenskim stanjem, pri katerem imajo lahko glukokortikosteroidi neželene učinke.

Sistemske učinke glukokortikosteroidov se lahko pojavijo, predvsem pri visokih odmerkih in podaljšanem jemanju. Učinki lahko vključujejo Cushingov sindrom, adrenalno supresijo, zastoj rasti, zmanjšano mineralno gostoto kosti, katarakto, glavkom in širok razpon psihiatričnih/vedenjskih učinkov (glejte poglavje 4.8).

Okužbe

Zaviranje vnetnega odziva in delovanja imunskega sistema poveča tako bolnikovo dovzetnost za okužbe kot njihovo resnost. Potrebno je skrbno pretehtati tveganje poslabšanja bakterijskih, glivičnih, amebnih in virusnih okužb med zdravljenjem z glukokortikosteroidi. Klinična slika okužb je lahko pogosto atipična in tudi resne okužbe, kakršni sta septikemija in tuberkuloza, lahko ostanejo prikrite in dosežejo napredovali stadij, preden jih zdravnik prepozna.

Norice

Norice so posebno nevarne, ker je lahko ta običajno blaga bolezen smrtno nevarna pri imunosuprimiranih bolnikih. Bolnikom, ki niso prepričani, ali so preboleli norice, svetujte, naj se izogibajo tesnejšim stikom z osebami, ki imajo norice ali herpes zoster. Če pride do izpostavitve tovrstnim okužbam, morajo poiskati nujno zdravniško pomoč. Če je bolnik otrok, je potrebno na to opozoriti starše. Pri neimunih bolnikih, ki prejemajo sistemske glukokortikosteroide ali so jih jemali v preteklih 3 mesecih, je potrebna pasivna imunizacija z imunoglobulini proti virusu varicella-zoster (VZIG), če so bili izpostavljeni tovrstni okužbi. Te imunoglobuline morajo prejeti v 10 dneh po izpostavljenosti noricam. Če je potrjena diagnoza noric, potrebuje bolnik specialistično oskrbo in urgentno zdravljenje. Zdravljenja z glukokortikosteroidi ne smete prekiniti, morda boste morali odmerek povečati.

Ošpice

Bolniki z oslABLJENO imunostjo, ki so prišli v stik z ošpicami, morajo takoj, ko je mogoče, prejeti običajne imunoglobuline.

Cepiva

Osebe, ki prejemajo kronično glukokortikosteroidno zdravljenje, ne smejo prejeti živih cepiv. Protitelesni odziv po prejemu drugih cepiv je lahko zmanjšan.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Na podlagi izkušenj z bolniki, ki imajo ob cirozi jeter tudi primarni biliarni holangitis (PBC) v poznem stadiju, je treba pri vseh bolnikih s hudo okvarjeno jetrno funkcijo pričakovati povečano sistemsko biološko uporabnost budezonida.

Pri bolnikih z jetrno boleznijo brez jetrne ciroze pa je bil budezonid v 9 mg dnevni peroralni odmerki varen in so ga bolniki dobro prenašali. Ni dokazov, da bi bilo potrebno posebno priporočilo glede odmerjanja zdravila pri bolnikih z necirotično jetrno boleznijo ali pri tistih z le blago okvarjenim delovanjem jeter.

Motnje vida

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

Drugo

Glukokortikosteroidi 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 glukokortikosteroidno zdravljenje.

Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov:

Cetilalkohol ter cetil in stearylalkohol lahko povzročijo lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Srčni glikozidi

Pomanjkanje kalija lahko poveča učinek glikozidov.

Saluretiki

Izločanje kalija je lahko povečano.

Farmakokinetične interakcije

Citokrom P450

- Zaviralci izoencima CYP3A4:

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Tej kombinaciji 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.

Med sočasno uporabo peroralnega ketokonazola 200 mg enkrat dnevno in budezonida (3 mg enkratni odmerek) so se plazemske koncentracije budezonida povečale za približno 6-krat. Ob dajanju ketokonazola 12 ur za budezonidom so se plazemske koncentracije povečale za približno 3-krat. Kombinaciji se je treba izogibati, ker ni dovolj podatkov za oblikovanje priporočil za odmerjanje.

Drugi močni zaviralci izoencima CYP3A4 kot so ritonavir, itrakonazol, klaritromicin in sok grenivke prav tako lahko povzročijo znatno povečanje plazemskih koncentracij budezonida, zato se je sočasemu jemanju budezonida potrebno izogibati.

- Induktorji izoencima CYP3A4

Spojine ali učinkovine, kot sta karbamazepin in rifampicin, ki inducirajo izoencim CYP3A4, lahko zmanjšajo tako sistemsko kot tudi lokalno izpostavljenost budezonidu v črevesni sluznici. V teh primerih je lahko potrebna prilagoditev odmerka budezonida.

- Substrati izoencima CYP3A4

Snovi ali učinkovine, ki se presnavljajo z izoencimom CYP3A4, lahko tekmujejo z budezonidom. Če je afiniteta kompeticijske snovi za izoencim CYP3A4 večja, lahko to povzroči povečanje plazemske koncentracije budezonida, če pa ima budezonid večjo vezavno afiniteto za izoencim CYP3A4, se lahko poveča plazemska koncentracija kompeticijske snovi in bo potrebna prilagoditev/zmanjšanje odmerka kompeticijske snovi.

Pri ženskah, ki so hkrati jemale tudi estrogene ali peroralne kontraceptive, so poročali o zvišanih plazemskih koncentracijah in o okrepljenih učinkih glukokortikosteroidov, pri jemanju peroralnih nizkoodmernih kombiniranih kontraceptivov pa tega učinka niso opazili.

Ker zdravljenje z budezonidom lahko zavira delovanje nadledvične žleze, lahko stimulacijski test z ACTH za diagnostiko insuficience hipofize pokaže napačne rezultate (nizke vrednosti).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Če zdravljenje z zdravilom Budenofalk ni res nujno, se morate njegovi uporabi v času nosečnosti izogibati, saj je na voljo le malo podatkov o izidu nosečnosti pri človeku po peroralni uporabi budezonida. Čeprav podatki o uporabi inhalacijskega budezonida pri velikem številu izpostavljenih nosečnosti niso pokazali neželenih učinkov, lahko pri zdravljenju z zdravilom Budenofalk pričakujemo višjo maksimalno plazemsko koncentracijo budezonida kot pri inhalacijskem budezonidu. Pri brejih živalih so pokazali, da tako kot drugi glukokortikosteroidi tudi budezonid povzroča motnje v razvoju ploda (glejte poglavje 5.3), vendar pomembnost tega izsledka za ljudi še ni bila ugotovljena.

Dojenje

Budezonid se izloča v materino mleko (na voljo so podatki o izločanju pri inhalacijski uporabi), vendar po uporabi terapevtskih odmerkov zdravila Budenofalk pri dojenih otrocih pričakujemo le manjše učinke. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Budenofalk, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater..

Plodnost

Ni podatkov o vplivu budezonida na plodnost pri človeku. V študijah na živalih zdravljenje z budezonidom ni vplivalo na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Pri navajanju neželenih učinkov so uporabljene naslednje pogostnosti:

zelo pogosti: ($\geq 1/10$)
 pogosti: ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
 občasni: ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)
 redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)
 zelo redki: ($<1/10.000$)
 neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Navedba pogostnosti po MedDRA	Neželeni učinek
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	Pogosti	Cushingov sindrom: npr. okrogel obraz, centralna debelost, znižana toleranca za glukozo, sladkorna bolezen, hipertenzija, zadrževanje natrija z otekanjem, povečano izločanje kalija, neaktivnost oz. atrofija skorje nadledvične žleze, rdeče strije, steroidne akne, motnje izločanja spolnih hormonov (npr. amenoreja, hirzutizem, impotenca)
	Zelo redki	zastoj rasti pri otrocih
<u>Očesne bolezni</u>	Redki	glavkom, katarakta, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
<u>Bolezni prebavil</u>	Pogosti	dispepsija
	Občasni	razjeda dvanajstnika ali želodca
	Redki	pankreatitis
	Zelo redki	zaprtje
<u>Bolezni imunskega sistema</u>	Pogosti	povečano tveganje za okužbe
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	Pogosti	bolečina v mišicah in sklepih, mišična šibkost in trzanje, osteoporoza
	Redki	osteonekroza
<u>Bolezni živčevja</u>	Pogosti	glavobol
	Zelo redki	cerebralni psevdotumor vključno z edemom papile pri adolescentih
<u>Psihiatrične motnje</u>	Pogosti	depresija, razdražljivost, evforija
	Občasni	psihomotorična hiperaktivnost, anksioznost
	Redki	agresivnost
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	Pogosti	alergični eksantem, petehije, upočasnjeno celjenje ran, kontaktni dermatitis
	Redki	ekhimoze
<u>Žilne bolezni</u>	Zelo redki	povečano tveganje za trombozo, vaskulitis (odtegnitveni sindrom po dolgotrajnem zdravljenju)

Organski sistem	Navedba pogostnosti po MedDRA	Neželeni učinek
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	Pogosti	pekoč občutek v danki in bolečina
	Zelo redki	utrujenost, slabo počutje

O naslednjih neželenih učinkih so dodatno poročali iz kliničnih študij z zdravilom Budenofalk (pogostnost: občasni): povečan apetit, povečanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, levkocitoza, navzea, trebušne bolečine, napenjanje, parestezije v predelu trebuha, razpoka anusa, aftozni stomatitis, pogosta potreba po odvajanju blata, krvavitve iz danke, zvišane vrednosti transaminaz (AST, ALT), zvišane vrednosti parametrov holestaze (GGT, AP), zvišana vrednost amilaze, sprememba koncentracije kortizola, okužba sečil, omotica, motnje vonja, nespečnost, povečano potenje, astenija, povečanje telesne mase.

Večina neželenih učinkov, navedenih v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, se lahko pričakuje tudi pri zdravljenju z drugimi glukokortikosteroidi.

Včasih se lahko pojavijo neželeni učinki, ki so značilni za sistemske glukokortikosteroide. Ti so odvisni od velikosti odmerka, trajanja zdravljenja, hkratnega ali predhodnega zdravljenja z drugimi glukokortikosteroidi in od posameznikove občutljivosti.

O nekaterih neželenih učinkih so poročali po dolgotrajni peroralni uporabi budezonida.

Zaradi lokalnega delovanja je tveganje za neželene učinke zdravila Budenofalk običajno manjše kot pri uporabi sistemskih glukokortikoidov.

Pri prehodu z zdravljenja s sistemskim glukokortikosteroidom na lokalno delujoč budezonid lahko pride do poslabšanja ali do ponovnega pojava ekstraintestinalnih znakov (še posebej na koži in na sklepih).

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 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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej niso znani primeri prevelikega odmerjanja budezonida.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju; kortikosteroidi z lokalnim delovanjem, oznaka ATC: A07EA06

Natančen mehanizem delovanja budezonida pri zdravljenju ulceroznega kolitisa ali proktosigmoiditisa ni popolnoma pojasnjen. Podatki iz kliničnih farmakoloških študij in nadzorovanih kliničnih preskušanj močno nakazujejo, da temeljni mehanizem delovanja budezonida predvsem na njegovem lokalnem delovanju v črevesju. Budezonid je glukokortikosteroid z močnim lokalnim protivnetnim učinkom. Pri odmerku 2 mg budezonida, danem rektalno, uporaba budezonida ne povzroči praktično nobene supresije osi hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvične žleze. Zdravilo Budenofalk, ki so ga proučevali do dnevnega odmerka 4 mg budezonida, ni pokazalo praktično nobenega vpliva na plazemsko koncentracijo kortizola.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi je sistemska biološka uporabnost budezonida približno 10 %. Po rektalni uporabi so površine pod krivuljami plazemskih koncentracij približno 1,5-krat višje kot pri peroralni uporabi enakega odmerka budezonida. Najvišje koncentracije so dosežene v povprečju po 2 - 3 urah po uporabi zdravila Budenofalk.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Budezonid se obsežno presnovi v jetrih (približno 90 %) do presnovkov z majhno glukokortikosteroidno aktivnostjo. Glukokortikosteroidna aktivnost njegovih poglavitnih presnovkov, to je 6 β -hidroksibudezonida in 16 α -hidroksiprednizolona, znaša manj od 1 % aktivnosti budezonida.

Izločanje

Povprečna razpolovna doba izločanja budezonida je približno 3 - 4 ure, srednja vrednost njegovega očistka pa je približno 10 – 15 l/min, določen s postopkom na osnovi HPLC metode.

Širjenje

Scintigrafska študija z uporabo zdravila Budenofalk, označenega s tehnejem, pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je pokazala, da se pena razširi po celotnem sigmoidnem kolonu.

Posebne skupine bolnikov (jetrne bolezni)

Odvisno od vrste in jakosti jetrne bolezni se presnova budezonida lahko zmanjša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije na psih so pokazale dobro lokalno prenašanje zdravila Budenofalk.

Predklinične študije v akutnih, subkroničnih in kroničnih toksikoloških študijah z budezonidom so pokazale atrofije timusne žleze in skorje nadledvične žleze in zmanjšanje števila limfocitov. Ti učinki so bili manj ali enako izraženi kot pri drugih glukokortikosteroidih. Ti učinki steroidov so prav tako lahko pomembni pri ljudeh.

V več testih *in vitro* ter *in vivo* budezonid ni imel nobenih mutagenih učinkov.

V dolgoročni študiji z budezonidom na podganah je bila opazna nagnjenost k povečanju števila bazofilnih žarišč v jetrih, v študijah kancerogenosti pa so opazili povečano incidenco primarnih hepatocelularnih neoplazem, astrocitomov (pri podganjih samcih) in tumorjev prsne žleze (pri podganjih samicah). Ti tumorji so najverjetneje posledica specifičnega delovanja steroidnega receptorja, povečane presnovne obremenitve jeter in anabolnih učinkov. Omenjeni izsledki so poznani tudi iz študij delovanja drugih

glukokortikosteroidov na podganah in predstavljajo učinek skupine zdravil. V študijah z budezonidom na ljudeh podobnih učinkov niso opazili, ne v kliničnih preskušanjih ne v spontanah poročilih o neželenih učinkih.

Na splošno predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri brejih živalih, budezonid, tako kot ostali glukokortikosteroidi, povzroča nepravilnosti v razvoju zarodka, vendar pomen za človeka ni bil dokazan (glejte tudi poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

cetilalkohol
citronska kislina monohidrat
dinatrijev edetat
emulgirajoči vosek (cetil in stearylalkohol, polisorbat 60 (E435))
makrogol stearileter
propilenglikol (E1520)
prečiščena voda

Potisni plin:
butan (E943a)
propan (E944)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 4 tedne.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Zdravilo je v aluminijastem tlačnem vsebniku, ki vsebuje vnetljiv potisni plin.
Ne izpostavljajte ga temperaturi, višji od 50 °C, shranjujte zaščitene pred neposredno sončno svetlobo.
Praznega vsebnika ne smete preluknjati ali zažgati, niti potem, ko ste ga nehali uporabljati.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasti tlačni vsebnik z odmernim ventilom ter 14 aplikatorjev iz PVC, ki so prevlečeni z belim vazelinom in tekočim parafinom za aplikacijo pene in 14 plastičnih vrečk za higiensko odlaganje aplikatorjev.

Velikosti pakiranj:

Škatla z 1 aluminijastim tlačnim vsebnikom, 14 aplikatorji in 14 plastičnimi vrečkami.
Škatla z 2 aluminijastima tlačnima vsebnikoma, 28 aplikatorji in 28 plastičnimi vrečkami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5,
79108 Freiburg,
Nemčija

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

H/02/00314/002-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 5. 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 4. 8. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 4. 2022