

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Budenofalk 3 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrozistentna kapsula vsebuje: 3,0 mg budezonida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena gastrozistentna kapsula vsebuje 12,0 mg laktoze monohidrata in 240,0 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna kapsula, trda

Kapsule so želatinske kapsule za peroralno uporabo, rožnate barve, ki vsebujejo bela gastrozistentna zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Akutna Crohnova bolezen blage do srednje stopnje s prizadetostjo ileuma ali ascendentnega kolona ali obeh,
- mikroskopski kolitis,
- avtoimunski hepatitis.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Crohnova bolezen

Doseganje remisije

Priporočeni dnevni odmerek je tri kapsule enkrat dnevno zjutraj ali ena kapsula (ki vsebuje 3 mg budezonida) trikrat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer), če je to bolj ustrezno za bolnika.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja pri aktivni Crohnovi bolezni je treba omejiti na 8 tednov.

Mikroskopski kolitis

Doseganje remisije

Priporočeni dnevni odmerek je tri kapsule (9 mg budezonida) enkrat dnevno zjutraj.

Vzdrževanje remisije

Vzdrževalno zdravljenje je treba začeti samo pri bolnikih s pogosto ponavljajočimi se simptomi mikroskopskega kolitisa po uspešnem indukcijskem zdravljenju. Lahko se uporabi režim odmerjanja dveh kapsul enkrat dnevno zjutraj (6 mg budezonida) ali izmenično dveh kapsul enkrat dnevno zjutraj in ene kapsule dnevno zjutraj (kar ustreza povprečnemu dnevni odmerku 4,5 mg budezonida), glede na posamezne zahteve bolnika. Treba je uporabiti najnižji učinkoviti odmerek.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja pri aktivnem mikroskopskem kolitisu je treba omejiti na 8 tednov. Pri vzdrževalnem zdravljenju je treba redno preverjati učinek zdravljenja, da se oceni, ali je potrebno nadaljevanje zdravljenja, in sicer največ 12 mesecev od začetka vzdrževalnega zdravljenja. Vzdrževalno zdravljenje sme trajati dlje kot 12 mesecev samo, če so koristi za posameznega bolnika večje od tveganj.

Avtoimunski hepatitis

Doseganje remisije

Za doseganje remisije (t.j. normalizacijo zvišanih laboratorijskih vrednosti) je priporočeni dnevni odmerek po ena kapsula (ki vsebuje 3 mg budezonida) trikrat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer, kar ustreza celokupnemu dnevni odmerku 9 mg budezonida).

Vzdrževanje remisije

Po doseganju remisije je priporočeni dnevni odmerek po ena kapsula (ki vsebuje 3 mg budezonida) dvakrat na dan (ena kapsula zjutraj in ena zvečer, kar ustreza celokupnemu dnevni odmerku 6 mg budezonida). Če se med vzdrževalnim zdravljenjem zvišajo vrednosti transaminaz ALT in/ali AST, bolniku povečajte odmerek na 3 kapsule na dan (kar ustreza skupni dnevni odmerku 9 mg budezonida), kakor je opisano za doseganje remisije.

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo azatioprin, je treba zdravljenje za doseganje in ohranjanje remisije z budezonidom kombinirati še z dajanjem azatioprina.

Trajanje zdravljenja

Za vzdrževanje remisije predpišite bolniku celokupni dnevni odmerek 9 mg, dokler ne nastopi remisija, potem pa naj jemlje celokupni dnevni odmerek 6 mg budezonida za vzdrževanje remisije. Zdravljenje za vzdrževanje remisije pri avtoimunskem hepatitisu naj traja najmanj 24 mesecev. Lahko ga prekinete le, če ste ves čas vzdrževali biokemično remisijo in če biopsija jeter ni pokazala nobenih znakov vnetja.

Prenehanje zdravljenja

Zdravljenja z zdravilom Budenofalk ne smete naglo prenehati, temveč ga ukinjamo postopoma (s postopnim zmanjševanjem odmerkov). Priporočamo postopno zmanjševanje odmerkov v obdobju 2 tednov.

Pediatrična populacija

Otroci, stari manj kot 12 let

Zdravila Budenofalk 3 mg ne smejo uporabljati otroci, mlajši od 12 let, ker ni na voljo dovolj izkušenj in obstaja povečano tveganje za supresijo nadledvične žleze pri tej starostni skupini.

Mladostniki, stari od 12 do 18 let

Varnost in učinkovitost zdravila Budenofalk 3 mg pri otrocih, starih od 12 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki pri mladostnikih (12–18 let) s Crohnovo boleznijo ali avtoimunskim hepatitisom so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe

Kapsule, ki vsebujejo gastrorezistentna zrnca, je treba jemati približno pol ure pred obroki, tako da se pogoltnejo cele, z veliko tekočine (npr. kozarcem vode).

spsci-buc-si4-1-dec19-clean

JAZMP-WS/054_(WS/102)-18. 12. 2019

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. Prehod z drugega glukokortikosteroidnega zdravila na zdravilo Budenofalk lahko torej povzroči simptome zaradi spremembe 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.

To zdravilo ni primerno za zdravljenje bolnikov, ki imajo Crohnovo bolezen s prizadetostjo zgornjega dela gastrointestinalnega trakta.

Koristi pri bolnikih, ki imajo izražene ekstraintestinalne simptome (npr. na očeh, koži, sklepih), ni pričakovati zaradi prednostnega lokalnega delovanja zdravilne učinkovine.

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 ukiniti, 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 primarno biliarno cirozo (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 odmerkih 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 horioretinopatija, 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 izoencima CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5)

Zdravilo Budenofalk vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo ali fruktozo, malabsorpcijo glukoze, galaktoze, pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ali odsotnostjo encima laktaze ne smejo jemati tega zdravila.

Bolnikom z avtoimunskim hepatitisom je treba v rednih časovnih razmikih določati serumske koncentracije transaminaz (ALT, AST), da jim boste lahko ustrezno prilagodili odmerek budezonida. V prvem mesecu zdravljenja določajte koncentracije transaminaz na vsaka dva tedna, potem pa najmanj na vsake 3 mesece.

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, itraconazol, klaritromicin in sok grenivke prav tako lahko povzročijo znatno povečanje plazemskih koncentracij budezonida, zato se je sočasnemu 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.

V kombinaciji z budezonidom ima cimetidin v priporočenih odmerkih majhen, a nepomemben učinek na farmakokinetiko budezonida. Omeprazol ne vpliva na farmakokinetiko budezonida.

Spojine, ki vežejo steroide

Teoretično ni mogoče izključiti medsebojnega delovanja zdravila z umetnimi smolami, ki vežejo steroide, kot je holestiramin, in z antacidi. Če jih bolnik zaužije sočasno z zdravilom Budenofalk, lahko zaradi medsebojnega delovanja pride do zmanjšanja učinka budezonida, zato se jih ne sme jemati sočasno, ampak v razmiku najmanj dveh ur.

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 s stroji 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Navedba pogostnosti po MedDRA	Neželeni učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	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
<i>Očesne bolezni</i>	Redki	glavkom, katarakta, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	dispepsija, bolečine v trebuhu
	Občasni	razjeda dvanajstnika ali želodca
	Redki	pankreatitis
	Zelo redki	zaprtje
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Pogosti	povečano tveganje za okužbe
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Pogosti	bolečina v mišicah in sklepih, mišična šibkost in trzanje, osteoporoza
	Redki	osteonekroza
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	glavobol
	Zelo redki	cerebralni psevdotumor vključno z edemom papile pri adolescentih
<i>Psihiatrične motnje</i>	Pogosti	depresija, razdražljivost, evforija
	Občasni	psihomotorična hiperaktivnost, anksioznost

Organski sistem	Navedba pogostnosti po MedDRA	Neželeni učinek
	Redki	agresivnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	alergični eksantem, petehije, upočasnjeno celjenje ran, kontaktni dermatitis
	Redki	ekhimoze
<i>Žilne bolezni</i>	Zelo redki	povečano tveganje za trombozo, vaskulitis (odtegnitveni sindrom po dolgotrajnem zdravljenju)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Zelo redki	utrujenost, slabo počutje

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.

Klinične študije so pokazale, da je pogostnost neželenih učinkov, povezanih z glukokortikosteroidi, manjša pri peroralnem zdravlju Budenofalk kot pri peroralnem zdravljenju z enakovrednimi odmerki prednizolona.

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).

Neželeni učinki v kliničnih študijah pri pediatrični populaciji

Crohnova bolezen

V kliničnih preskušanjih zdravila Budenofalk 3 mg kapsule, ki so bila opravljena pri 82 pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo, sta bila najpogostejša neželena učinka supresija nadledvične žleze in glavobol. Prijavljeni so bili tudi neželeni učinki, ki so značilni za glukokortikosteroide, ter drugi redki neželeni učinki, kot so omotica, slabost, bruhanje in hiperakuzija (glejte tudi poglavje 5.1).

Avtoimunski hepatitis

Podatki o varnosti, dobljeni pri podskupini skupaj 42 pediatričnih bolnikov v kliničnem preskušanju o avtoimunskega hepatitisa, so pokazali, da prijavljeni neželeni učinki niso drugačni in bolj pogosti od neželenih učinkov v skupini odraslih bolnikov iz te študije (glejte tudi poglavje 5.1).

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

Javna agencija 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

spletna stran: www.jazmp.si.

spsci-buc-si4-1-dec19-clean

JAZMP-WS/054_(WS/102)-18. 12. 2019

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, oznaka ATC: A07EA06

Natančnega mehanizma delovanja budezonida pri zdravljenju vnetnih bolezni črevesja še ne poznamo. Izsledki kliničnih farmakoloških raziskav in drugih kontroliranih kliničnih raziskav močno kažejo, da način delovanja budezonida temelji predvsem na lokalnem delovanju zdravila v črevesju. Budezonid je glukokortikoid z močnim lokalnim protivnetnim delovanjem. Pri odmerkih, ki so klinično enakovredni odmerkom sistemskih glukokortikoidov, budezonid povzroči bistveno manjšo supresijo HHA osi in ima manj izražen učinek na markerske vnetne celice.

Zdravilo Budenofalk ima od odmerka odvisen učinek na koncentracijo kortizola v plazmi. Pri priporočenem odmerku 3 x 3 mg budezonida na dan je ta učinek očitno manj izražen kot pri enako močnem odmerku sistemskih glukokortikoidov.

Klinična učinkovitost in varnost

Crohnova bolezen

Klinična študija pri odraslih bolnikih s Crohnovo boleznijo

V randomiziranem, dvojno slepem, dvojno zakritem preskušanju so pri bolnikih z blago do zmerno Crohnovo bolezen ($200 < \text{CDAI} < 400$), ki je prizadela končni del ileuma in/ali ascendentni kolon, primerjali učinkovitost 9 mg budezonida v odmerku enkrat dnevno (9 mg OD) z zdravljenjem z 3 mg budezonida trikrat dnevno (3 mg TID).

Primarni končni rezultat učinkovitosti je bil delež bolnikov z remisijo ($\text{CDAI} < 150$) v 8. tednu.

V študijo je bilo vključenih skupaj 471 bolnikov (celotni nabor za analizo, FAS - *full analysis set*), 439 bolnikov je bilo v naboru po analiznem protokolu (PP- *per protocol*). V obeh terapevtskih skupinah ni bilo pomembnih razlik v osnovnih značilnosti. V potrditveni analizi, je bilo 71,3 % bolnikov z remisijo v skupini 9 mg OD in 75,1 % v skupini 3 mg TID (PP) ($p: 0,01975$), kar dokazuje neinferiornost 9 mg budezonida enkrat dnevno (OD) napram 3 mg budezonida trikrat dnevno (TID).

Poročil o resnih neželenih učinkih povezanih z zdravilom niso prejeli.

Klinične študije pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

V dve randomizirani nadzorovani študiji z zdravilom Budenofalk 3 mg kapsule so zajeli bolnike v razponu starosti od 8 do 19 let, ki so imeli blago do zmerno aktivno Crohnovo bolezen (PCDAI [pediatrični indeks aktivnosti Crohnove bolezni] od 12,5 do 40) z vnetjem ileuma, ileo-kolona ali samo kolona.

V eni študiji so skupaj 33 bolnikov zdravili bodisi z 9 mg budezonida na dan (po 3 mg trikrat na dan) v času 8 tednov, čemur je sledilo jemanje 6 mg budezonida na dan v 9. tednu in 3 mg budezonida na dan v 10. tednu, ali pa s prednizonom (po 40 mg/dan dva tedna, s postopnim zmanjševanjem na 0 v korakih po 5 mg/teden). Remisijo ($\text{PCDAI} \leq 10$) so dosegli pri 9 od 19 (47,3 %) bolnikov iz skupine, ki so prejeli budezonid (oboje v 4. in 12. tednu) ter pri 8 od 14 bolnikov (57,1 % v 4. tednu) in pri 7 od 14 bolnikov (50 % v 12. tednu) iz skupine, ki so prejeli prednizon.

V drugi študiji pri 70 otrocih s Crohnovo boleznijo so primerjali dve shemi odmerjanja budezonida. Bolnike iz 1. skupine so 7 tednov zdravili z odmerkom 9 mg budezonida na dan (3 mg trikrat na dan), čemur je sledilo dajanje 6 mg budezonida na dan (3 mg dvakrat na dan) za dodatne 3 tedne. V 2. skupini pa so bolnike zdravili 4 tedne z odmerkom 12 mg budezonida/dan (3 mg trikrat na dan in 3 mg enkrat na dan), potem pa 3 tedne z odmerkom 9 mg budezonida/dan (3 mg trikrat na dan) in 3 tedne s 6 mg budezonida na dan (3 mg dvakrat na dan). Kot primarni končni rezultat učinkovitosti so opredelili srednje zmanjšanje vrednosti PCDAI v 7. tednu. V obeh zdravljenih skupinah je prišlo do pomembnega zmanjšanja vrednosti PCDAI. To zmanjšanje je bilo bolj izrazito v 2. skupini, vendar razlika med skupinama ni dosegla stopnje statistične značilnosti. Sekundarna končna rezultata učinkovitosti: izboljšanje (opredeljeno je bilo kot zmanjšanje vrednosti PCDAI za ≥ 10 točk) so ugotovili pri 51,4 % bolnikov iz 1. skupine in pri 74,3 % bolnikov iz 2. skupine; remisijo (PCDAI $\leq 12,5$) pa so ugotovili pri 42,9 % bolnikov iz 1. skupine in pri 65,7 % bolnikov iz 2. skupine.

Mikroskopski kolitis

Klinične študije doseganja remisije pri kolagenoznem kolitisu

Učinkovitost in varnost budezonida za doseganje remisije pri kolagenoznem kolitisu sta bili ocenjeni v dveh prospektivnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri bolnikih z aktivnim kolagenoznim kolitisom.

V eni študiji so 30 bolnikov randomizirali v skupino, ki se je zdravila z 9 mg budezonida na dan, 25 bolnikov v skupino, ki se je zdravila s 3 g mesalazina na dan, in 37 v placebo skupino. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila stopnja bolnikov v klinični remisiji, opredeljena kot ≤ 3 -kratno odvajanje blata na dan. Primarni končni cilj je doseglo 80 % bolnikov, ki so se zdravili z budezonidom, 44 % bolnikov, ki so se zdravili z mesalazinom, in 59,5 % bolnikov v placebo skupini (budezonid v primerjavi s placebo = 0,072). V skladu z drugo definicijo klinične remisije, ki je upoštevala tudi konsistenco blata, tj. v povprečju < 3 -kratno odvajanje blata na dan in v povprečju < 1 odvajanje vodenega blata na dan v zadnjih 7 dneh pred zadnjim dajanjem zdravila v preskušanju, je remisijo doseglo 80 % bolnikov v skupini, ki se je zdravila z budezonidom, 32,0 % bolnikov v skupini, ki se je zdravila z mesalazinom, in 37,8 % bolnikov v placebo skupini (budezonid v primerjavi s placebom: $p < 0,0006$). Budezonid je bil varen in so ga bolniki dobro prenašali. Presodili so, da noben neželeni učinek v skupini, ki se je zdravila z budezonidom, ni bil povezan z zdravilom.

V drugi študiji so 14 bolnikov randomizirali v skupino, ki se je zdravila z 9 mg budezonida na dan, in 14 v placebo skupino. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil klinični odziv, opredeljen kot zmanjšanje aktivnosti bolezni ob izhodišču za ≤ 50 %, pri čemer je bila klinična aktivnost bolezni opredeljena kot število odvajanj blata v zadnjih 7 dneh. Klinični odziv je doseglo 57,1 % bolnikov v skupini, ki se je zdravila z budezonidom, in 21,4 % v placebo skupini ($p = 0,05$). Budezonid je bil varen in so ga bolniki dobro prenašali. V skupini, ki se je zdravila z budezonidom, niso opazili resnih neželenih učinkov zdravila.

Klinična študija vzdrževanja remisije pri kolagenoznem kolitisu

Klinična učinkovitost in varnost budezonida za vzdrževanje remisije pri kolagenoznem kolitisu sta bili ocenjeni v prospektivni, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji pri bolnikih s kolagenoznim kolitisom v mirovanju.

Primarni končni cilj je bil delež bolnikov, ki so v klinični remisiji 52 tednov. Remisija je bila opredeljena kot povprečno < 3 -kratno odvajanje/dan, od tega v povprečju < 1 -kratno odvajanje vodenega blata/dan v tednu pred končnim obiskom in brez recidiva v obdobju 1 leta. Recidiv je bil opredeljen kot povprečno ≥ 3 -kratno odvajanje blata/dan, od tega v povprečju ≥ 1 -kratno odvajanje vodenega blata/dan v preteklem tednu.

92 bolnikov je bilo randomiziranih za zdravljenje v dvojno slepi fazi (44 budezonid, 48 placebo) in so vzeli vsaj en odmerek zdravila v preskušanju (celotni nabor za analizo (FAS-Full Analysis Set)). Odmerjanje je bilo izmenično 6 mg budezonida/dan oziroma 3 mg budezonida/dan (kar ustreza povprečnemu dnevniemu odmerku 4,5 mg budezonida). V končni analizi je primarni končni cilj doseglo

občutno več bolnikov v skupini, ki se je zdravila z budezonidom (61,4 %), v primerjavi z bolniki v placebo skupini (16,7 %), kar kaže na superiornost budezonida v primerjavi s placebom ($p < 0,001$).

Klinična študija doseganja remisije pri limfocitnem kolitisu

Klinična učinkovitost in varnost budezonida za doseganje remisije pri limfocitnem kolitisu sta bili ocenjeni v prospektivni, dvojno slepi, dvojno zakriti, randomizirani, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji pri bolnikih z aktivnim limfocitnim kolitisom.

Primarna končna točka je bila stopnja klinične remisije, opredeljene kot največ 21-kratno odvajanje blata, od tega največ 6-kratno odvajanje vodenega blata v zadnjih 7 dneh pred končnim obiskom.

Randomiziranih je bilo 57 bolnikov (19 bolnikov v skupino, ki se je zdravila z budezonidom, 19 v skupino, ki se je zdravila z mesalazinom, in 19 v placebo skupino), ki so vzeli najmanj en odmerek zdravila v preskušanju (budezonid: 9 mg enkrat dnevno; mesalazin: 3 g enkrat dnevno). Zdravljenje je trajalo 8 tednov.

V potrditveni analizi je primarni končni cilj doseglo bistveno več bolnikov v skupini, ki se je zdravila z budezonidom (78,9 %), v primerjavi s placebo skupino (42,1 %), kar kaže na superiornost budezonida v primerjavi s placebom ($p = 0,010$). V skupini, ki se je zdravila z mesalazinom, je remisijo doseglo 63,2 % bolnikov ($p = 0,097$).

Avtoimunski hepatitis

Klinična študija pri odraslih bolnikih z avtoimunskim hepatitisom

V prospektivnem, dvojno slepem in randomiziranem multicentričnem preskušanju so 207 bolnikov z avtoimunskim hepatitisom (AIH) brez ciroze jeter zdravili z začetnim dnevno odmerkom 9 mg budezonida na dan ($n=102$) do 6 mesecev oziroma s 40 mg prednizona na dan (s postopnim zmanjševanjem na 10 mg na dan, $n=105$). Po doseganju biokemične remisije pa so jim odmerki budezonida zmanjšali na 6 mg na dan. Skozi ves čas trajanja študije so bolniki prejeli tudi 1 do 2 mg/kg azatioprina na dan. Sestavljeni primarni cilj študije je bila popolna biokemična remisija (t.j. normalna serumska koncentracija aspartat in alanin aminotransferaze), brez pojava vnaprej opredeljenih, za steroide specifičnih neželenih učinkov po 6 mesecih. Ta primarni cilj študije je bil dosežen pri 47 % bolnikov iz skupine, ki so prejeli budezonid in pri 18 % bolnikov, ki so prejeli prednizon ($p < 0,001$).

Kar zadeva spremenljivke sekundarne učinkovitosti, pa je po 6 mesecih nastopila popolna biokemična remisija pri 60 % bolnikov iz skupine, ki so prejeli budezonid in pri 39 % bolnikov iz skupine, ki so prejeli prednizon ($p=0,001$). Pri 72 % bolnikov iz skupine, ki so prejeli budezonid in pri 47 % bolnikov iz skupine, ki so prejeli prednizon se niso pojavili za steroide specifični neželeni učinki ($p < 0,001$). Pri srednji vrednosti zmanjšanja koncentracij IgG in γ -globulina ter zmanjšanju števila bolnikov z zvišanimi koncentracijami IgG in γ -globulina ni bilo nobenih razlik med zdravljenima skupinama.

Po nadzorovani, dvojno slepi fazi zdravljenja so vsem bolnikom ponudili dodatno 6-mesečno odprto nadaljevalno zdravljenje. V to odprto fazo je bilo vključenih skupaj 176 bolnikov, ki so prejeli 6 mg budezonida na dan v kombinaciji z 1 do 2 mg/kg azatioprina na dan. Število bolnikov z biokemično remisijo in število bolnikov s popolnim odzivom (ki pa ni bil statistično značilen) v prvotni skupini, ki so prejeli budezonid (ob koncu odprte faze zdravljenja je bila pogostnost popolnega odziva 60 %, pogostnost biokemične remisije pa 68,2 %) je bilo še vedno večje kot v prvotni skupini, ki so prejeli prednizon (ob koncu odprte faze zdravljenja je bila pogostnost popolnega odziva 49 %, pogostnost biokemične remisije pa 50,6 %).

Klinična študija pri pediatričnih bolnikih z avtoimunskim hepatitisom

Varnost in učinkovitost budezonida pri 46 pediatričnih bolnikih (11 moškega spola in 35 ženskega spola), starih od 9 do 18 let, so proučevali pri podskupini bolnikov iz omenjene klinične študije. Z budezonidom so zdravili 19 pediatričnih bolnikov, 27 pa jih je prejelo kontrolno zdravilno učinkovino (prednizon) za doseganje remisije z dnevno odmerkom 9 mg budezonida. Po 6 mesecih sodelovanja v študiji so 42 pediatričnih bolnikov še naprej zdravili z odprtim nadaljevalnim zdravljenjem z budezonidom za nadaljnjih 6 mesecev.

Pogostnost popolnega odziva na zdravljenje (ki je bil opredeljen kot biokemični odziv, t.j. normalizacija vrednosti jetrnih transaminaz (AST, ALT) in odsotnost za steroide specifičnih neželenih učinkov) pri bolnikih, starih ≤ 18 let, je bila bistveno manjša kot pri odraslih bolnikih. Med terapevtskima skupinama ni bilo statistično značilnih razlik. Po nadaljevalnem zdravljenju z budezonidom za nadaljnjih 6 mesecev je bilo število pediatričnih bolnikov s popolnim odzivom še vedno nekoliko manjše kot pri odraslih bolnikih, vendar je bila razlika med tema dvema starostnima skupinama veliko manjša. Med skupino, ki se je prvotno zdravila s prednizonom, in tisto, ki se je ves čas zdravila z budezonidom, pa ni bilo statistično značilne razlike v številu bolnikov s popolnim odzivom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zaradi posebne obloge gastrorezistentnih zrn (pelet) v zdravilu Budenofalk je absorpcija zdravila zakasnjena za 2 do 3 ure. Po enkratnem odmerku 1 trde kapsule zdravila Budenofalk pred obrokom so srednje največje plazemske koncentracije budezonida okoli 1 do 2 ng/ml beležili približno 5 ur po prejemu zdravila, tako pri zdravih preiskovancih kot pri bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri shemi odmerjanja z 9 mg enkrat dnevno pri zdravih prostovoljcih so srednje največje plazemske koncentracije budezonida (C_{max}) 2,2 do 3,6 ng/ml beležili 5,4 do 8,5 ur po prejemu zdravila. Do največjega sproščanja zdravila pride v končnem delu ileuma in v caecumu, poglavitnih mestih vnetja pri Crohnovi bolezni.

Pri bolnikih z ileostomo je sproščanje budezonida iz zdravila Budenofalk podobno tistemu pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri bolnikih z ileostomo so v področju stome izmerili približno 30 do 40 % sproščenega budezonida. To pomeni, da precejšnja količina budezonida iz zdravila Budenofalk potuje vse do kolona.

Sočasno uživanje hrane lahko podaljša čas prehoda skozi črevesje za približno 2 do 3 ure. V tem primeru znaša zakasnitev absorpcije približno 4 do 6 ur, hitrost absorpcije pa se ne spremeni.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Budezonid je podvržen obsežni (približno 90 %) biotransformaciji v jetrih, pri čemer nastanejo presnovki s šibkim glukokortikoidnim delovanjem. V primerjavi z budezonidom je glukokortikoidno delovanje njegovih poglavitnih presnovkov, 6 β -hidroksibudezonida in 16 α -hidroksiprednizolona, manjše od 1 %.

Izločanje

Povprečna končna razpolovna doba izločanja zdravila je približno 3 do 4 ure. Peroralna biološka uporabnost je približno 9 % do 13 %, tako pri zdravih prostovoljcih kot pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na tešče. Očistek budezonida je približno 10 do 15 l/min.

Posebne skupine bolnikov (bolniki z motnjami delovanja jeter)

Ovisno od vrste in stopnje jetrne bolezni je lahko pri teh bolnikih zmanjšana presnova budezonida s pomočjo CYP3A. Na bolnikih s hepatitisom avtoimunskega izvora so dokazali, da je lahko sistemska biološka uporabnost budezonida povečana pri bolnikih z motnjami delovanja jeter. Ko se izboljša delovanje jeter, se spet vzpostavi normalna presnova budezonida.

Ugotovili so, da je pri bolnikih v poznih stadijih primarne biliarne ciroze (PBC v IV stadiju) uporabnost budezonida bistveno večja kot pri tistih v začetnem stadiju primarne biliarne ciroze (PBC v I/II stadiju): v povprečju je površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času zvišana za 3-krat po večkratnem dajanju odmerka 3 x 3 mg budezonida na dan.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko budezonida so ovrednotili pri 12 pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo (v starosti od 5 do 15 let). Po prejemu več odmerkov budezonida (3 x 3 mg budezonida en teden) je bila srednja vrednost AUC budezonida v odmernem intervalu približno 7 ng h/ml, C_{max} pa je bila približno 2 ng/ml. Porazdelitev peroralnega budezonida (3 mg, enkratni odmerek) pri pediatričnih bolnikih je bila podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Izsledki raziskav akutne, subkronične in kronične toksičnosti budezonida so pokazali zmanjšanje timusne žleze in atrofijo skorje nadledvične žleze zaradi neaktivnosti, predvsem pa zmanjšano število limfocitov. Ti učinki so bili bodisi enaki ali manj izraženi kot pri uporabi drugih glukokortikoidov. Odvisno od vrste bolezni, velikosti odmerkov in dolžine uporabe so ti steroidni učinki lahko klinično pomembni pri človeku (enako pa velja tudi za druge glukokortikoide).

Budezonid v številnih *in vitro* ter *in vivo* preskusih ni kazal mutagenih učinkov.

Raziskave kronične toksičnosti pri podganah so pokazale nekoliko povečano incidenco bazofilnih jetrnih žarišč.

Raziskave kancerogenosti so pokazale povečano incidenco primarnih hepatocelularnih neoplazem, astrocitoma (pri podganjih samcih) in tumorjev prsne žleze (pri podganjih samicah). Ti tumorji verjetno nastanejo zaradi delovanja na specifične steroidne receptorje, povečane presnovne obremenitve jeter in anabolnih učinkov, ki so znani tudi iz raziskav toksičnosti drugih glukokortikoidov na podganah. Ti izsledki torej pomenijo za vrsto značilen učinek. Pri človeku namreč doslej ni bilo takšnih učinkov budezonida, ne v kliničnih raziskavah ne v spontanah poročilih.

Na splošno predklinični podatki dobljeni z običajnimi raziskavami farmakološke varnosti, toksičnosti večkratnih odmerkov, genotoksičnosti in kancerogenosti niso pokazali nobenega posebnega tveganja za človeka.

Kot pri drugih glukokortikoidih je tudi dajanje budezonida brejim živalim povzročilo motnje razvoja ploda. Pomen teh izsledkov za človeka še ni bil ugotovljen (glejte tudi poglavje 4.6).

Zdravilna učinkovina budezonid kaže okoljsko tveganje za vodno okolje, zlasti za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro zrnca vsebuje:

saharoza,
koruzni škrob,
laktoza monohidrat,
povidon K 25,

Obloga zrnca vsebuje:

Eudragit L: metakrilna kislina, kopolimer (tip A) + metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1 : 1,
Eudragit S: metakrilna kislina, kopolimer (tip B) + metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1 : 2,
Eudragit RS: amonijev metakrilat, kopolimer (tip A),
Eudragit RL: amonijev metakrilat, kopolimer (tip B),

trietilcitrát,
smukec.

Ovojnica kapsule vsebuje:
želatina,
titanov dioksid (E171),
eritrozín (E127),

rdeči železov oksid (E172),
črni železov oksid (E172),
natrijev lavrilsulfat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija, PVC in PVDC.
Škatla s 100 kapsulami (10 x 10 kapsul v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).
Neuporabljenó zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00314/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 5. 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 7. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 12. 2019