

## 1. IME ZDRAVILA

Budenofalk 9 mg gastrozistentna zrnca

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 9 mg budezonida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena vrečica vsebuje 828 mg saharoze, 36 mg laktoze monohidrata in 900 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna zrnca

Bela do sivkastobela zrnca in bel do blede rumen prašek z aromo limone, napolnjeni v eno vrečico.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Vzpostavitev remisije pri bolnikih s Crohnovo boleznijo blage do srednje stopnje s prizadetostjo ileuma in/ali ascendentnega kolona.

Vzpostavitev remisije pri bolnikih z aktivnim mikroskopskim kolitisom pri odraslih, starih  $\geq 18$  let.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Crohnova bolezen in mikroskopski kolitis*

#### Odrasli, stari > 18 let

Priporočeni dnevni odmerek je ena vrečica (vsebuje gastrozistentna zrnca z 9 mg budezonida) enkrat dnevno zjutraj, približno pol ure pred zajtrkom.

#### Pediatrična populacija

Zdravila Budenofalk 9 mg gastrozistentna zrnca se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker ni na voljo dovolj izkušenj pri teh starostnih skupinah.

#### Bolniki z okvaro ledvic

Ni posebnih priporočil glede odmerjanja za bolnike z ledvično insuficienco (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki z okvaro jeter

Ker so podatki pri tej skupini bolnikov omejeni, ni mogoče podati posebnega priporočila glede odmerjanja (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

## Način uporabe

### Peroralna uporaba

Vsebino ene vrečice je treba vzeti pred zajtrkom. Zrnca si je treba položiti na jezik in jih pogoltniti cela, z veliko tekočine (npr. s kozarcem vode). Zrnc ne sme žvečiti ali zdrobiti, da ne poškoduje gastrozistentne obloge. Prehiter razpad te obloge lahko na nepredvidljiv način vpliva na razpoložljivost zdravila.

### Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja naj bo omejeno na 8 tednov.

### Konec zdravljenja

Zdravljenja z zdravilom Budenofalk 9 mg gastrozistentna zrnca ne smete nenadno ukiniti. Proti koncu zdravljenja je treba zdravilo Budenofalk 9 mg gastrozistentna zrnca dajati z daljšimi intervali odmerjanja, to je vsak drugi dan, v času do dveh tednov. Nato se zdravljenje lahko konča..

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila Budenofalk 9 mg gastrozistentna zrnca ne smemo dajati bolnikom z:

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

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

Zdravljenje z zdravilom Budenofalk 9 mg gastrozistentna zrnca ima za posledico nižje sistemske ravni steroidov kot pri zdravljenju z običajnimi peroralnimi glukokortikosteroidi. Prehod z drugega zdravljenja z glukokortikosteroidi lahko povzroči simptome, povezane s spremembo sistemske ravni steroidov.

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

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

Zaradi prednostnega lokalnega načina delovanja učinkovine koristi pri bolnikih, ki imajo ekstraintestinalne simptome (npr. na očeh, koži, sklepih), ni pričakovati.

Lahko se pojavijo sistemski učinki glukokortikosteroidov, predvsem kadar so ti predpisani v visokih odmerkih za daljše obdobje. Takšni 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).

### Okužba

Zaviranje vnetnega odziva in delovanja imunskega sistema poveča bolnikovo dovzetnost za okužbe in njihovo resnost. Tveganje poslabšanja bakterijskih, glivičnih, amebnih in virusnih okužb med zdravljenjem z glukokortikosteroidi je treba skrbno pretehtati. Klinična slika okužb je lahko pogosto neznačilna in resne okužbe, kakršni sta septikemija in tuberkuloza, lahko ostanejo prikriti in dosežejo napredovali stadij, preden so prepoznane.

### Norice

Norice so posebno zaskrbljujoče, ker je lahko ta običajno blaga bolezen smrtno nevarna pri imunosuprimiranih bolnikih. Bolnikom z nejasno anamnezo noric je treba svetovati, naj se izogibajo tesnim stikom z osebami, ki imajo norice ali herpes zoster, in če pride do izpostavitve, naj poiščejo nujno zdravniško pomoč. Če je bolnik otrok, je potrebno na to opozoriti starše. Pasivna imunizacija z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster (VZIG) je potrebna pri izpostavljenih neimunih bolnikih, ki prejemajo sistemske glukokortikosteroide ali so jih jemali v preteklih 3 mesecih. Prejeti jo morajo v 10 dneh po izpostavljenosti noricam. Če je potrjena diagnoza noric, potrebuje bolnik specialistično oskrbo in urgentno zdravljenje. Zdravljenja z glukokortikosteroidi se ne sme ukiniti in morda bo potrebno povečati odmerek.

### Ošpice

Bolniki z oslABLJENO imunostjo, ki so prišli v stik z ošpicami, morajo po izpostavljenosti takoj, ko je mogoče, prejeti običajni imunoglobulin.

### Cepiva

Posameznikom s kronično uporabo glukokortikosteroidov se ne sme dati živih cepiv. Protitelesni odziv na druga cepiva se lahko zmanjša.

### Bolniki z okvaro delovanja jeter

Na podlagi izkušenj z bolniki, ki imajo primarno biliarno cirozo (PBC) v poznem stadiju s cirozo jeter, je treba pri vseh bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter pričakovati povečano sistemske biološke uporabnosti budesonida. Pri bolnikih z jetrno boleznijo brez jetrne ciroze pa je bil budesonid v dnevni odmerkih 9 mg 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 sistemske glukokortikosteroidno zdravljenje.

Izogibajte se sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi zaviralci izoencima CYP3A4 (glejte poglavje 4.5)

Zdravilo Budenofalk 9 mg gastrorezistentna zrnca vsebuje laktozo, saharozo in sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo ali fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze, pomanjkanjem saharaze-izomaltaze, popolnim pomanjkanjem laktaze ali prirojenim pomanjkanjem laktaze ne smejo jemati tega zdravila.

## **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. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar korist odtehta 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. Kadar je bil ketokonazol dan 12 ur za budezonidom, so se 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 treba sočasnemu jemanju budezonida izogibati.

##### - Induktorji izoencima CYP3A4

Spojine ali učinkovine, kot sta karbamazepin in rifampicin, ki inducirajo izoencim CYP3A4, lahko zmanjšajo sistemsko pa tudi lokalno izpostavljenost budezonidu v črevesni sluznici. V teh primerih je lahko potrebna prilagoditev odmerka budezonida (npr. z uporabo kapsul s 3 mg budezonida).

##### - Substrati izoencima CYP3A4

Snovi ali učinkovine, ki se presnavljajo s CYP3A4, lahko tekmujejo z budezonidom. Če je afiniteta kompeticijske snovi za CYP3A4 večja, lahko to povzroči povečanje plazemske koncentracije budezonida, če pa ima budezonid večjo vezavno afiniteto za 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 9 mg gastrozistentna zrnca, lahko zaradi takšnega medsebojnega delovanja pride do zmanjšanja učinka budezonida. Zato se teh zdravil 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

Uporabi v času nosečnosti se je treba izogibati, razen če obstajajo nujni razlogi za zdravljenje z zdravilom Budenofalk 9 mg gastrorezistentna zrnca. Na voljo je le malo podatkov o izidih nosečnosti po peroralni uporabi budezonida pri človeku. Čeprav podatki o uporabi inhalacijskega budezonida pri velikem številu izpostavljenih nosečnosti niso pokazali neželenih učinkov, lahko pri zdravljenju z zdravilom Budenofalk 9 mg gastrorezistentna zrnca pričakujemo višjo najvišjo 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). Pomembnost tega izsledka za ljudi še ni bila ugotovljena.

### Dojenje

Budezonid se izloča v materino mleko (podatki o izločanju pri inhalacijski uporabi so na voljo). Vendar pa pričakujemo le manjše učinke na dojene otroke po jemanju zdravila Budenofalk 9 mg gastrorezistentna zrnca znotraj terapevtskih odmerkov. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z budezonidom, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednost 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 s stroji

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 pogostnost (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, hirsutizem, impotenca)
	Zelo redki	zastoj rasti pri otrocih

<b>Organski sistem</b>	<b>Navedba pogostnosti po MedDRA</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<u>Očesne bolezni</u>	Redki	glavkom, katarakta, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
<u>Bolezni prebavil</u>	Pogosti	dispepsija, bolečina v trebuhu
	Občasni	razjeda dvanajstnika ali želodca
	Redki	pankreatitis
	Zelo redki	zaprtje
<u>Bolezni imunskega sistema</u>	Pogosti	povečano tveganje za okužbo
<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)
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	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 neželeni učinki so odvisni od odmerjanja, 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 bolnikovem prehodu s sistemsko delujočega glukokortikosteroida na lokalno delujoč budezonid lahko pride do poslabšanja ali 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

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](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej niso znani primeri prevelikega odmerjanja budezonida.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za lokalno zdravljenje, oznaka ATC: A07EA06

Natančnega mehanizma delovanja budezonida pri zdravljenju vnetnih bolezni črevesja še ne poznamo. Podatki iz kliničnih farmakoloških študij in kontroliranih kliničnih študij močno kažejo, da način delovanja zdravila Budenofalk gastrorezistentna zrnca temelji predvsem na lokalnem delovanju v črevesju. Budezonid je glukokortikosteroid z močnim lokalnim protivnetnim delovanjem. Pri odmerkih, ki so klinično enakovredni odmerkom sistemsko delujočih glukokortikosteroidov, povzroča budezonid bistveno manjšo supresijo osi HPA in ima manj izražen učinek na kazalnike vnetja.

Zdravilo Budenofalk gastrorezistentna zrnca ima od odmerka odvisen vpliv na plazemske koncentracije kortizola, kije pri priporočenem odmerku 9 mg budezonida/dan značilno manjši kot pri klinično enakovrednih odmerkih sistemskih glukokortikosteroidov.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Crohnova bolezen*

V randomiziranem, dvojno slepem, dvojno zakritem preskušanju pri bolnikih s Crohnovo boleznijo blage do zmerne stopnje ( $200 < \text{CDAI} < 400$ ) s prizadetostjo terminalnega ileuma in/ali ascendentnega kolona so učinkovitost zdravljenja z 9 mg budezonida v odmerku enkrat na dan (9 mg OD) primerjali z zdravljenjem s 3 mg budezonida trikrat na dan (3 mg TID).

Primaren opazovan dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov v remisiji ( $\text{CDAI} < 150$ ) v 8. tednu. V študijo je bilo vključenih 471 bolnikov (FAS – full analysis set), 439 bolnikov pa so vključili v analizo zdravljenih po protokolu (PP – per protocol). Med izhodiščnimi značilnostmi obeh zdravljenih skupin ni bilo pomembnih razlik. Potrditvena analiza je pokazala, da je bilo 71,3 % bolnikov v skupini 9 mg OD v remisiji v primerjavi s 75,1 % bolnikov v skupini 3 mg TID (PP) ( $p = 0,01975$ ), kar kaže na neinferiornost budezonida v odmerku 9 mg OD v primerjavi z budezonidom v odmerku 3 mg TID.

O resnih neželenih učinkih, povezanih z uporabo zdravila niso poročali.

## *Mikroskopski kolitis*

### Klinični študiji vzpostavitve remisije pri kolagenoznem kolitisu

Učinkovitost in varnost budezonida za vzpostavitev remisije pri kolagenoznem kolitisu so ocenjevali v dveh prospektivnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri bolnikih z aktivnim kolagenoznim kolitisom.

V eni študiji so 30 bolnikov randomizirali na zdravljenje z budezonidom v odmerku 9 mg na dan, 25 bolnikov na zdravljenje z mesalazinom v odmerku 3 g na dan in 37 bolnikov na prejetje placeba. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil delež bolnikov v klinični remisiji, ki je bila opredeljena kot odvajanje blata  $\leq 3$ -krat na dan. Primarni opazovani dogodek so zabeležili pri 80 % bolnikov, zdravljenih z budezonidom, 44 % bolnikov, zdravljenih z mesalazinom, in 59,5 % bolnikov v skupini s placebom (budezonid v primerjavi s placebom:  $p = 0,072$ ). Glede na drugo opredelitev klinične remisije, pri kateri so upoštevali tudi konsistenco blata, tj. povprečno odvajanje blata  $< 3$ -krat na dan in povprečno odvajanje vodenega blata  $< 1$ -krat na dan v zadnjih 7 dneh pred zadnjim odmerkom zdravila v preskušanju, je remisijo doseglo 80 % bolnikov v skupini z budezonidom, 32,0 % bolnikov v skupini z mesalazinom in 37,8 % bolnikov v skupini s placebom (budezonid v primerjavi s placebom:  $p < 0,0006$ ). Budezonid je bil varen in so ga bolniki dobro prenašali. Noben neželeni dogodek v skupini z budezonidom ni bil povezan z zdravilom.

V drugi študiji so 14 bolnikov randomizirali na zdravljenje z budezonidom v odmerku 9 mg na dan, 14 bolnikov pa na prejetje placeba. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil klinični odziv, ki je bil opredeljen kot zmanjšanje aktivnosti bolezni na  $\leq 50$  % aktivnosti ob izhodišču, 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 z budezonidom in 21,4 % bolnikov v skupini s placebom ( $p = 0,05$ ). Budezonid je bil varen in so ga bolniki dobro prenašali. V skupini z budezonidom se niso pojavili nobeni resni neželeni učinki zdravila.

### Klinična študija vzpostavitve remisije pri limfocitnem kolitisu

Klinično učinkovitost in varnost budezonida pri vzpostavitvi remisije pri limfocitnem kolitisu so ocenjevali v prospektivni, dvojno slepi, dvojno zakriti ( $\gg$ double-dummy $\ll$ ), randomizirani, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji pri bolnikih z aktivnim limfocitnim kolitisom.

Primarni opazovani dogodek je bila stopnja klinične remisije, ki je bila opredeljena kot odvajanje blata največ 21-krat v zadnjih 7 dneh pred zadnjim obiskom, od tega ne več kot 6-krat vodenega blata. Randomiziranih je bilo 57 bolnikov (po 19 bolnikov v skupino z budezonidom, skupino z mesalazinom in skupino s placebom), ki so vzeli vsaj en odmerek zdravila v preskušanju (budezonid: 9 mg enkrat na dan; mesalazin: 3 g enkrat na dan). Zdravljenje je trajalo 8 tednov.

V potrditveni analizi so primarni opazovani dogodek zabeležili pri znatno večjem številu bolnikov v skupini z budezonidom (78,9 %) v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (42,1 %), kar kaže na superiornost budezonida v primerjavi s placebom ( $p = 0,010$ ). V skupini z mesalazinom je klinično remisijo doseglo 63,2 % bolnikov ( $p = 0,097$  v primerjavi s placebom).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Zaradi posebne obloge zdravila Budenofalk 9 mg gastrorezistentna zrnca obstaja 2 - 3-urna faza zakasnitve. Pri zdravih prostovoljcih na tešče je bila srednja največja plazemska koncentracija budezonida 2,2 ng/ml približno 6 ur po enkratnem peroralnem odmerku 9 mg budezonida v obliki gastrorezistentnih zrnec.

V študiji z enkratnim odmerkom 3 mg budezonida obliki gastrorezistentnih zrnec so pokazali, da lahko sočasni vnos hrane zakasni sprostitve zrnec iz želodca za približno 2 - 3 ure, kar fazo zakasnitve podaljša na približno 4 - 6 ur, brez spremembe hitrosti absorpcije.



### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Budezonid je podvržen obsežni biotransformaciji v jetrih (približno 90 %) v presnovke s šibkim glukokortikosteroidnim delovanjem. Glukokortikosteroidna aktivnost njegovih poglavitnih presnovkov, 6 $\beta$ -hidroksibudezonida in 16 $\alpha$ -hidroksiprednizolona, je manj od 1 % aktivnosti budezonida.

### Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja je približno 3 do 4 ure. Sistemska uporabnost je bila tako pri zdravih prostovoljcih kot pri tešjih bolnikih z vnetnimi boleznimi črevesja približno 9 do 13 %. Očistek budezonida je približno 10 do 15 l/min.

Skozi ledvice se budezonid izloča le v zelo majhnih količinah, če sploh.

### Posebne skupine bolnikov (jetrne bolezni)

Pomemben delež budezonida se presnovi v jetrih. Sistemska izpostavljenost budezonidu je lahko povečana pri bolnikih z okvaro delovanja jeter zaradi zmanjšane presnove budezonida z CYP3A4. To je odvisno od vrste in resnosti jetrne bolezni.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij akutne, subkronične in kronične toksičnosti budezonida so pokazali atrofijo priželjca in skorje nadledvične žleze ter zmanjšano število predvsem limfocitov. Ti učinki so bili izraženi v manjši ali enaki stopnji, kot je bilo opaženo pri drugih glukokortikosteroidih. Kot pri drugih glukokortikosteroidih in v odvisnosti od odmerka, trajanja ter v odvisnosti od bolezni, so lahko ti steroidni učinki klinično pomembni tudi za ljudi.

Budezonid v številnih *in vitro* ter *in vivo* testih ni imel mutagenih učinkov.

Rahlo povečanje števila bazofilnih žarišč v jetrih so opazili v dolgoročnih študijah z budezonidom pri podganah, v študijah kancerogenosti pa so opazili povečano incidenco primarnih hepatoceličnih 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 anaboličnih učinkov na jetra, ki so poznani tudi iz drugih študij glukokortikosteroidov pri podganah in zato predstavljajo učinek skupine zdravil pri tej vrsti.

Budezonid ni vplival na plodnost pri podganah. Pri brejih živalih se je pokazalo, da budezonid, tako kot drugi glukokortikosteroidi, 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. Pomena teh izsledkov za človeka še niso ugotovili (glejte tudi poglavje 4.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

amonijev metakrilat, kopolimer (tip A) (Eudragit RL)  
amonijev metakrilat, kopolimer (tip B) (Eudragit RS)  
citronska kislina (za uravnavo pH)  
laktoza monohidrat

aroma limone  
magnezijev stearat  
metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1 : 1 (Eudragit L 100)  
metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1 : 2 (Eudragit S 100)  
povidon K25  
sukraloza  
sladkorne kroglice (iz koruznega škroba in saharoze)  
sorbitol (E420)  
smukec  
trietilcitrat  
ksantanski gumi

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrečica iz poliester/aluminij/polietilenske folije.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 15, 20, 30, 50 in 60 vrečic. 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**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Nemčija

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

H/11/00314/001-005

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

Datum prve odobritve: 28.03.2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 02.07.2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.11.2021