

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Budenofalk, 3 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 3 mg budezonidu (*Budesonidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 300 mg sacharozy i 12 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Wygląd: kapsułka koloru różowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Choroba Leśniowskiego-Crohna o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.
- Mikroskopowe zapalenie jelita grubego.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Uwaga:

Leczenie produktem leczniczym Budenofalk, 3 mg u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, obejmującą górny odcinek przewodu pokarmowego, jak się wydaje, nie jest celowe.

Objawy pozajelitowe choroby dotyczące skóry, oczu i stawów nie reagują na działanie produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg, ponieważ działa on miejscowo w jelicie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Indukcja remisji

Zalecana dawka to trzy kapsułki raz na dobę rano lub 1 kapsułka (zawierająca 3 mg budezonidu) trzy razy na dobę (rano, w południe i wieczorem; co odpowiada całkowitej dawce dobowej budezonidu wynoszącej 9 mg), w zależności od wygody pacjenta.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia w przypadku aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna nie powinien przekraczać 8 tygodni.

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Indukcja remisji

Zalecana dzienna dawka to trzy kapsułki raz na dobę rano (co odpowiada całkowitej dawce dobowej budezonidu wynoszącej 9 mg).

Utrzymanie remisji

Leczenie podtrzymujące należy rozpocząć tylko u pacjentów, u których często występują nawracające objawy mikroskopowego zapalenia jelita grubego po skutecznym leczeniu indukcyjnym. W zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta można stosować schemat dawkowania dwie kapsułki raz na dobę rano (6 mg budezonidu) lub dwie kapsułki raz na dobę rano na przemian z jedną kapsułką na dobę rano (co odpowiada średniej dawce dobowej 4,5 mg budezonidu). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia w przypadku aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna nie powinien przekraczać 8 tygodni. Podczas leczenia podtrzymującego należy regularnie oceniać skuteczność leczenia, aby ustalić czy konieczne jest kontynuowanie leczenia. Ocenę należy przeprowadzić nie później niż 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące można kontynuować po upływie 12 miesięcy wyłącznie, jeśli korzyści u danego pacjenta przewyższają ryzyko.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Indukcja remisji

W celu indukcji remisji (tzn. normalizacji podwyższonych parametrów laboratoryjnych) zalecaną dawką jest 1 kapsułka (zawierająca 3 mg budezonidu) 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem; co odpowiada całkowitej dawce dobowej budezonidu wynoszącej 9 mg).

Utrzymanie remisji

Po uzyskaniu remisji zalecaną dawką jest 1 kapsułka (zawierająca 3 mg budezonidu) dwa razy dziennie (1 kapsułka rano i 1 kapsułka wieczorem; co odpowiada całkowitej dawce dobowej budezonidu wynoszącej 6 mg).

Jeśli podczas leczenia podtrzymującego wystąpi wzrost stężenia aminotransferaz ALAT i (lub) ASPAT, dawkę należy zwiększyć do 3 kapsułek dziennie (co odpowiada całkowitej dawce dobowej budezonidu wynoszącej 9 mg), zgodnie z zaleceniami dla indukcji remisji.

U pacjentów tolerujących azatioprynę leczenie budezonidem w celu indukcji i utrzymania remisji powinno być połączone z azatiopryną.

Czas trwania leczenia

W celu indukcji remisji należy podawać dawkę dobową wynoszącą 9 mg aż do momentu uzyskania remisji. W celu utrzymania remisji należy podawać całkowitą dawkę dobową budezonidu wynoszącą 6 mg. Leczenie mające na celu utrzymanie remisji w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby powinno być kontynuowane przez przynajmniej 24 miesiące. Można je zakończyć jedynie wówczas, gdy stale utrzymywana jest remisja biochemiczna, a biopsja wątroby nie wykazuje objawów stanu zapalnego.

Zakończenie terapii:

Nie należy nagle przerywać stosowania produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg. Produkt należy odstawiać powoli, stopniowo zmniejszając dawkę. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 2 tygodni.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie należy podawać produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg dzieciom w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak wystarczającego doświadczenia i możliwość wystąpienia podwyższonego ryzyka zahamowania czynności kory nadnerczy w tej grupie wiekowej.

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg u młodzieży w wieku 12-18 lat. Dostępne dane dotyczące młodzieży (12-18 lat) z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub autoimmunologicznym zapaleniem wątroby są opisane w punktach 4.8 i 5.1, lecz podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Sposób podawania

Kapsułki zawierające granulki odporne na działanie soku żołądkowego należy przyjmować około pół godziny przed posiłkami, połykać w całości i popijać dużą ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg nie wolno stosować w następujących okolicznościach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- miejscowe zakażenia jelit (bakteryjne, pełzakowe, grzybicze, wirusowe);
- marskość wątroby z objawami nadciśnienia wrotnego, np. występująca w późnym stadium pierwotnej marskości żółciowej wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie produktem leczniczym Budenofalk, 3 mg powoduje mniejsze zwiększenie stężenia kortykosteroidów we krwi niż leczenie konwencjonalnymi steroidami doustnymi. Z tego powodu zamiana innego steroidu na Budenofalk może spowodować wystąpienie objawów związanych ze zmniejszeniem stężenia steroidów we krwi. Dokonując zmiany terapii ze steroidów o działaniu ogólnoustrojowym na miejscowo działający budezonid należy pamiętać, że produkt leczniczy Budenofalk, 3 mg nie jest wskazany do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w obrębie przełyku.

Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów z gruźlicą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, chorobą wrzodową, jaskrą, zaćmą, obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy lub jaskry.

Zakażenia:

Zahamowanie odpowiedzi zapalnej i osłabienie czynności układu odpornościowego zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia oraz stopień ciężkości jego przebiegu. Często choroba zakaźna może się objawiać w nietypowy sposób, a ciężkie zakażenia, takie jak posocznica czy gruźlica mogą być długo zamaskowane i dlatego rozpoznanie stawiane jest często już w zaawansowanym stadium choroby.

Ospa wietrzna stanowi szczególny problem. W normalnych warunkach choroba ta przebiega łagodnie, może okazać się śmiertelna u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Należy poinformować pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na ospę wietrzną, aby unikali kontaktów z osobami chorymi na ospę wietrzną lub półpasiec, a w razie ekspozycji bezzwłocznie zgłosili się do lekarza. Bierną immunizację za pomocą immunoglobuliny przeciw *Varicella zoster* (VZIG) należy zastosować u nieuodpornionych pacjentów, którzy otrzymują kortykosteroidy działające ogólnie lub otrzymywali je w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Immunoglobulinę należy podać w ciągu 10 dni od czasu ekspozycji na ospę wietrzną. Po potwierdzeniu rozpoznania ospy wietrznej, konieczna jest specjalistyczna opieka i natychmiastowe leczenie. Powyższe środki ostrożności muszą być przestrzegane również w przypadku wystąpienia odry.

Szczepionki:

Żywych szczepionek nie należy stosować u pacjentów z upośledzoną odpornością. Odpowiedź humoralna (wytwarzanie przeciwciał) na inne szczepionki może być zmniejszona.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wydalanie produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg oraz innych glikokortykosteroidów może być zmniejszone, a układowa dostępność biologiczna – zwiększona. Nie należy podawać budezonidu tym pacjentom.

Produkt leczniczy Budenofalk, 3 mg może powodować zahamowanie odpowiedzi osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na stres. W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub narażenia na innego rodzaju stres, zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów działających ogólnie. Należy unikać jednoczesnego leczenia ketokonazolem lub innymi inhibitorami CYP3A (patrz część 4.5).

U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby należy regularnie badać stężenie aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy, aby odpowiednio dostosować dawkę budezonidu. Podczas pierwszego miesiąca leczenia stężenie aminotransferaz należy oceniać co 2 tygodnie, a następnie przynajmniej co 3 miesiące.

Jedna kapsułka produktu leczniczego Budenofalk zawiera 300 mg sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Jedna kapsułka produktu leczniczego Budenofalk zawiera 12 mg laktozy jednowodnej. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

- *Glikozydy naparstnicy:*

Działanie glikozydów naparstnicy może być nasilone przez niedobór potasu.

- *Sulfonamidy o działaniu diuretycznym (saluretyki):*

Wydalanie potasu może być zwiększone.

Interakcje farmakokinetyczne:

- *Leki wpływające na cytochrom P-450 3A (CYP3A).*

Inhibitory cytochromu P-450 3A, takie jak ketokonazol, rytonawir, troleandomycyna, erytromycyna, klarytromycyna, cyklosporyna, sok grejpfrutowy:
Działanie kortykosteroidu może być nasilone.

Leki pobudzające cytochrom P-450 3A, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, mogą zmniejszać układową, a także miejscową ekspozycję na budezonid w błonie śluzowej jelita. Dawka budezonidu może wymagać skorygowania.

Substraty CYP3A, takie jak etynyloestradiol, współzawodniczą z budezonidem o przekształcenie metaboliczne. Jeżeli substancja współzawodnicząca ma większe powinowactwo do CYP3A, może to prowadzić do zwiększenia stężenia budezonidu w osoczu krwi. Jeżeli zaś budezonid wiąże się silniej z CYP3A, może dojść do zwiększenia stężeń substancji współzawodniczącej w osoczu krwi. W takich przypadkach może być konieczne skorygowanie dawki budezonidu lub substancji współzawodniczącej.

U kobiet przyjmujących także estrogeny lub doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano zwiększenie stężenia i nasilenie działania kortykosteroidów. Nie obserwowano takiej interakcji przy stosowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych o małej dawce hormonów.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny i budezonidu może powodować nieznaczne zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu krwi, które jednak nie ma znaczenia klinicznego. Jednoczesne stosowanie omeprazolu nie wpływa na farmakokinetykę budezonidu.

Nie można wykluczyć potencjalnych interakcji z syntetycznymi żywicami wiążącymi steroidy, takimi jak cholestyramina oraz z lekami zobojętniającymi kwas solny. W przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów i produktu Budenofalk interakcje te mogą osłabiać działania budezonidu. Dlatego produkty te należy przyjmować w odstępie co najmniej dwóch godzin.

Ponieważ leczenie budezonidem może hamować czynność nadnerczy, test stymulacji ACTH do diagnozowania niewydolności przysadki może dawać fałszywe wyniki (niskie wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Budenofalk, 3 mg można stosować w okresie ciąży (szczególnie w okresie pierwszych trzech miesięcy) wyłącznie, jeśli dokładna analiza korzyści przeważa nad potencjalnym ryzykiem uszkodzenia płodu. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Budenofalk, 3 mg u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ewentualną ciążę, a podczas terapii stosować skuteczne środki antykoncepcyjne. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względu na brak danych o przenikaniu budezonidu do mleka matki, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Samoistnie zgłaszano następujące działania niepożądane produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg:

W bardzo rzadkich przypadkach (<1/10 000).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

obrzęk kończyn dolnych, zespół Cushinga;

Zaburzenia układu nerwowego:

rzekomy guz mózgu, niekiedy z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego u młodocianych;

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

rozlany ból mięśni i ich osłabienie, osteoporoza, aseptyczna martwica kości (kości udowej i głowy kości ramiennej)

Niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych zgłaszano po długotrwałym stosowaniu produktu Budenofalk.

W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić działania niepożądane takie, jak podczas podawania glikokortykosteroidów działających ogólnie. Ich występowanie zależy od stosowanych dawek, czasu trwania leczenia, równoczesnego lub wcześniejszego leczenia innymi glikokortykosteroidami oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Badania kliniczne wykazują, że podczas stosowania produktu Budenofalk działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów występują dwukrotnie rzadziej niż podczas doustnego przyjmowania równoważnej dawki prednizolonu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

wysypka alergiczna, rozstępy skórne, wybroczyny, wylewy krwawe, trądzik steroidowy, upośledzone gojenie się ran, kontaktowe zapalenie skóry

Zaburzenia oka:

jaskra, zaćma

Zaburzenia psychiczne:

depresja, drażliwość, euforia

Zaburzenia żołądka i jelit:

dolegliwości żołądkowe, owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie trzustki

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

zespół Cushinga: twarz księżycowata, otyłość brzuszna, upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca, zatrzymanie sodu z tworzeniem obrzęków, zwiększenie wydalania potasu, niedoczynność i (lub) zanik kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci, zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak miesiączki, hirsutyzm, zaburzenia wzrodu)

Zaburzenia naczyniowe:

nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko zakrzepicy, zapalenie naczyń (po odstawieniu leku długotrwale stosowanego)

Zaburzenia układu immunologicznego:

zaburzenia odpowiedzi immunologicznej (np. zwiększone ryzyko zakażeń)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia żołądka i jelit:

ból brzucha.

Działania niepożądane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych:

Choroba Leśniowskiego-Crohna:

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg, kapsułki z udziałem 82 pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna najczęściej zgłaszano zahamowanie czynności kory nadnerczy i ból głowy. Zgłaszano działania niepożądane typowe dla steroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz inne rzadkie reakcje, w tym zawroty głowy, nudności, wymioty i nadwrażliwość na dźwięki (patrz również punkt 5.1).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby:

Dane bezpieczeństwa z badania klinicznego autoimmunologicznego zapalenia wątroby uzyskane w podgrupie 42 pacjentów pediatrycznych wskazują, że rodzaj zgłoszonych działań niepożądanych i częstość ich występowania nie różniły się od obserwowanych w populacji pacjentów dorosłych (patrz również punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W piśmiennictwie brak jest doniesień o przypadkach przedawkowania budezonidu. W związku z właściwościami produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg przedawkowanie prowadzące do ostrego zatrucia jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, Kortykosteroidy do stosowania miejscowego, Budezonid.
Kod ATC: A07EA06.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania budezonidu w chorobie Leśniowskiego-Crohna nie jest w pełni poznany. Wyniki farmakologicznych badań klinicznych oraz badań klinicznych z grupą kontrolną wykazują, że budezonid w kapsułkach 3 mg działa głównie miejscowo w jelicie. Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne działanie przeciwzapalne. Stosowany w dawkach wywołujących takie działanie terapeutyczne jak glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym, budezonid powoduje znacznie mniejsze zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz wywiera mniejszy wpływ na wskaźniki stanu zapalnego niż glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym.

Budenofalk, 3 mg, kapsułki wykazuje zależny od dawki wpływ na stężenie kortyzolu w surowicy.

W przypadku stosowania zalecanego sposobu dawkowania 3 mg budezonidu 3 razy na dobę, wpływ ten jest znacznie mniejszy w porównaniu do glikokortykosteroidów stosowanych ogólnie w równoważnych dawkach terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

W podwójnie ślepych, podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego ($200 < \text{CDAI} < 400$) zajmującej końcowy odcinek jelita krętego i (lub) okrężnicę wstępującą, skuteczność 9 mg budezonidu w pojedynczej dobowej dawce (9 mg OD) została porównana do terapii budezonidem w dawce 3 mg trzy razy na dobę (3 mg TID).

Głównym kryterium oceny skuteczności był odsetek pacjentów z remisją ($\text{CDAI} < 150$) w 8 tygodniu. W badaniu wzięło udział 471 pacjentów (pełny zestaw analizy, FAS), 439 pacjentów było w protokole (PP) zestawu analizy. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej w obu grupach terapeutycznych. W analizie potwierdzającej, 71,3% pacjentów było w remisji w grupie OD 9 mg a 75,1% w grupie 3 mg TID (PP) ($p: 0,01975$) wykazało brak niższości budezonidu w dawce 9 mg OD do budezonidu w dawce 3 mg TID.

Nie zgłaszano poważnych, powiązanych z lekami działań niepożądanych.

Badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dwa randomizowane kontrolowane badania produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg, kapsułki obejmowały pacjentów w wieku od 8 do 19 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (PCDAI [pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna] 12,5-40) ze zmianami zapalnymi w obrębie jelita krętego, kątnicy lub izolowanego odcinka okrężnicy.

W pierwszym badaniu 33 pacjentów leczono dawką dobową budezonidu wynoszącą 9 mg (3 mg TID) przez 8 tygodni, a następnie 6 mg budezonidu na dobę w 9. tygodniu i 3 mg budezonidu

na dobę w 10. tygodniu lub prednizonem (dawka 40 mg/dobę przez 2 tygodnie, stopniowo zmniejszana do zera o 5 mg/tydzień). Remisję (PCDAI ≤ 10) osiągnięto u 9/19 (47,3%) pacjentów w grupie budezonidu (zarówno w 4. jak i 12. tygodniu) oraz u 8/14 (57,1% w 4. tygodniu) i 7/14 (50% w 12. tygodniu) pacjentów w grupie prednizonu.

W drugim badaniu z udziałem 70 dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna porównywano dwa schematy dawkowania budezonidu. Pacjentom z 1 grupy podawano dobową dawkę budezonidu wynoszącą 9 mg (3 mg TID) przez 7 tygodni, a następnie 6 mg budezonidu (3 mg BID) na dobę przez dodatkowe 3 tygodnie. Pacjentom z 2 grupy podawano dobową dawkę budezonidu wynoszącą 12 mg (3 mg TID i 3 mg OD) przez 4 tygodnie, a następnie odpowiednio 9 mg budezonidu na dobę (3 mg TID) i 6 mg budezonidu na dobę (3 mg BID) przez każdy z 3 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym był średni spadek PCDAI w 7. tygodniu. W obu grupach terapeutycznych zaobserwowano odpowiedni spadek w PCDAI. Spadek był bardziej wyraźny w 2 grupie, lecz różnica między grupami nie była statystycznie istotna (n.s.). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności: poprawę (zdefiniowaną jako spadek PCDAI ≥ 10 punktów) zaobserwowano u 51,4% pacjentów z 1 grupy i 74,3% pacjentów z 2 grupy (n.s.); remisję (PCDAI $\leq 12,5$) stwierdzono u 42,9% pacjentów z 1 grupy i 65,7% pacjentów z 2 grupy (n.s.).

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Badania kliniczne dotyczące indukcji remisji kolagenowego zapalenia jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu dotyczące indukcji remisji kolagenowego zapalenia jelita grubego poddano ocenie w dwóch prospektywnych, podwójnie ślepych, randomizowanych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem pacjentów z aktywnym kolagenowym zapaleniem jelita grubego.

W jednym badaniu 30 pacjentów przydzielono losowo do leczenia budezonidem w dawce 9 mg na dobę, 25 pacjentów do leczenia mesalazyną w dawce 3 g na dobę, a 37 do otrzymywania placebo. Pierwszorzędowną zmienną skuteczności był odsetek pacjentów w remisji klinicznej, zdefiniowany jako oddawanie ≤ 3 stolców na dobę. 80% pacjentów leczonych budezonidem, 44% pacjentów leczonych mesalazyną i 59,5% pacjentów w grupie otrzymującej placebo osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy (budezonid w porównaniu z placebo = 0,072). Zgodnie z inną definicją remisji klinicznej, uwzględniającą również konsystencję stolca, tj. średnio <3 stolce na dobę i średnio <1 wodnisty stolec na dobę w ciągu ostatnich 7 dób przed ostatnim podaniem leku badanego, u 80% pacjentów w grupie leczonej budezonidem, 32,0% pacjentów w grupie leczonej mesalazyną i 37,8% pacjentów w grupie otrzymującej placebo doszło do remisji (budezonid w porównaniu z placebo: $p < 0,0006$). Budezonid był bezpieczny i dobrze tolerowany. Żadne z działań niepożądanych w grupie leczonej budezonidem nie uznano za związane z lekiem.

W innym badaniu 14 pacjentów przydzielono losowo do leczenia budezonidem w dawce 9 mg na dobę, a 14 losowo przydzielono do otrzymywania placebo. Pierwszorzędowną zmienną skuteczności była odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako spadek do $\leq 50\%$ wyjściowej aktywności choroby z aktywnością kliniczną choroby zdefiniowaną jako liczba stolców w ciągu ostatnich 7 dni. U 57,1% pacjentów w grupie leczonej budezonidem i u 21,4% w grupie otrzymującej placebo doszło do odpowiedzi klinicznej ($p = 0,05$). Budezonid był bezpieczny i dobrze tolerowany. W grupie leczonej budezonidem nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane związane z lekiem.

Badanie kliniczne dotyczące utrzymania remisji kolagenowego zapalenia jelita grubego

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania budezonidu dotyczące utrzymania remisji kolagenowego zapalenia jelita grubego poddano ocenie w prospektywnym, podwójnie ślepym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z nieaktywnym kolagenowym zapaleniem jelita grubego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ciągu 52 tygodni. Remisję zdefiniowano jako oddawanie średnio <3 stolców na dobę, w tym średnio <1 wodnisty stolec na dobę, w ciągu tygodnia poprzedzającego ostatnią wizytę i brak nawrotu w ciągu 1 roku. Nawrót zdefiniowano jako oddawanie średnio ≥ 3 stolców na dobę, w tym średnio ≥ 1 wodnisty stolec na dobę, w poprzednim tygodniu.

92 pacjentów przydzielono losowo do leczenia w fazie podwójnie ślepej (44 do budezonidu, 48 do

placebo) i przyjęli oni co najmniej jedną dawkę leku badanego (pełny zestaw analiz, ang. *full analysis set*, FAS). Dawkowanie wynosiło 6 mg budezonidu na dobę na przemian z 3 mg budezonidu na dobę (co odpowiada średniej dawce 4,5 mg budezonidu na dobę). W analizie końcowej znacznie więcej pacjentów w grupie leczonej budezonidem (61,4%) w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej placebo (16,7%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując wyższość budezonidu nad placebo ($p < 0,001$).

Badanie kliniczne dotyczące indukcji remisji limfocytowego zapalenia jelita grubego

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania budezonidu dotyczące indukcji remisji limfocytowego zapalenia jelita grubego poddano ocenie w prospektywnym, podwójnie ślepy, podwójnie zamaskowanym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z aktywnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik remisji klinicznej, zdefiniowany jako maksymalnie 21 stolców, w tym nie więcej niż 6 wodnistych stolców w ciągu ostatnich 7 dni przed ostatnią wizytą.

57 pacjentów przydzielono losowo (po 19 pacjentów do grupy leczonej budezonidem, do grupy leczonej mesalazyną i do grupy otrzymującej placebo) i przyjęli oni co najmniej jedną dawkę leku badanego (budezonid: 9 mg raz na dobę; mesalazyna: 3 g raz na dobę). Czas trwania leczenia wynosił 8 tygodni.

W analizie potwierdzającej znacznie więcej pacjentów w grupie leczonej budezonidem (78,9%) w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej placebo (42,1%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując wyższość budezonidu nad placebo ($p = 0,010$). U 63,2% pacjentów w grupie leczonej mesalazyną doszło do remisji ($p = 0,097$).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. *autoimmune hepatitis*, AIH)

Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby

W prospektywnym podwójnie ślepy randomizowanym wieloośrodkowym badaniu klinicznym 207 pacjentów z AIH bez marskości leczono początkowymi dobowymi dawkami budezonidu wynoszącymi 9 mg ($n = 102$) przez maksymalnie 6 miesięcy lub dobową dawką prednizonu wynoszącą 40 mg (dawka stopniowo zmniejszana do 10 mg/dobę, $n = 105$). Po wystąpieniu remisji biochemicznej dawkę budezonidu zmniejszono do 6 mg/dobę. Podczas badania pacjenci otrzymywali również dawkę azatiopryny wynoszącą 1-2 mg/kg/dobę. Złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita remisja biochemiczna (tzn. prawidłowe stężenie aminotransferaz ASPAT i ALAT w surowicy) bez wystąpienia określonych działań niepożądanych typowych dla steroidów po 6 miesiącach. Osiągnięto go u 47% pacjentów w grupie budezonidu i 18% pacjentów w grupie prednizonu ($p < 0,001$). Jeśli chodzi o drugorzędowe zmienne skuteczności po 6 miesiącach, całkowita remisja biochemiczna wystąpiła u 60% i 39% pacjentów odpowiednio w grupie budezonidu i prednizonu ($p = 0,001$). U 72% pacjentów w grupie budezonidu i 47% pacjentów w grupie prednizonu nie wystąpiły działania niepożądane typowe dla steroidów ($p < 0,001$). Średni spadek stężenia IgG i γ -globuliny oraz spadek liczby pacjentów z podwyższonym stężeniem IgG i γ -globuliny nie wskazywały na istnienie różnic między grupami.

Po zakończeniu kontrolowanej podwójnie ślepej fazy badania wszystkim pacjentom zaproponowano udział w otwartej kontynuacji leczenia przez kolejne 6 miesięcy. Do fazy otwartej przystąpiło 176 pacjentów. Otrzymywali oni 6 mg budezonidu dziennie w skojarzeniu z 1-2 mg/kg azatiopryny dziennie. Liczba pacjentów, u których wystąpiła remisja biochemiczna i pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (nieistotna statystycznie), była wciąż wyższa w grupie początkowo przyjmującej budezonid (odsetek całkowitej odpowiedzi 60% i remisji biochemicznej 68,2% po zakończeniu otwartej fazy) niż w grupie początkowo przyjmującej prednizon (wskaźnik całkowitej odpowiedzi 49% i biochemicznej remisji 50,6% po zakończeniu fazy otwartej).

Badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność budezonidu u 46 pacjentów pediatrycznych (11 chłopców i 35 dziewcząt) w wieku od 9 do 18 lat zbadano w podgrupie pacjentów wyżej wymienionego badania klinicznego. W celu indukcji remisji 19 pacjentom pediatrycznym podawano budezonid w dawce

dobowej wynoszącej 9 mg, a 27 pacjentów przyjmowało aktywny lek kontrolny (prednizon). Po 6 miesiącach 42 pacjentów pediatrycznych kontynuowało leczenie przez kolejne 6 miesięcy w otwartej fazie leczenia budezonidem.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (zdefiniowana jako odpowiedź biochemiczna, tzn. normalizacja stężenia aminotransferaz wątrobowych (ASPAT, ALAT) **oraz** brak działań niepożądanych typowych dla steroidów) u pacjentów w wieku ≤ 18 lat, był znacznie niższy niż u pacjentów dorosłych. Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami. Po kontynuacji leczenia budezonidem przez dalsze 6 miesięcy odsetek pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź, był wciąż nieco niższy niż u pacjentów dorosłych, lecz różnica między grupami wiekowymi była znacznie mniejsza. Między grupą, która początkowo przyjmowała prednizon, a grupą, która początkowo przyjmowała budezonid, nie stwierdzono istotnej różnicy w liczbie pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Budenofalk, 3 mg w twardych kapsułkach zawiera granulki odporne na działanie soku żołądkowego, dzięki czemu uzyskuje się okres latencji wynoszący od 2 do 3 godzin. U zdrowych ochotników oraz u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, średnie maksymalne stężenie budezonidu w osoczu, wynoszące 1-2 ng/ml uzyskiwano po około 5 godzinach po podaniu jednej kapsułki produktu leczniczego Budenofalk doustnie w dawce 3 mg przed posiłkiem. Wynika z tego, że maksymalne uwalnianie leku zachodzi w końcowym odcinku jelita cienkiego oraz w kątnicy, a więc w miejscu, w którym najczęściej lokalizują się zmiany charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna. Uwalnienie budezonidu z produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg u pacjentów z ileostomią jest porównywalne do stwierdzanego u osób zdrowych albo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Około 30-40% uwolnionego budezonidu znaleziono w worku ileostomijnym. Wskazuje to na przechodzenie do okrężnicy dużej ilości budezonidu z produktu leczniczego Budenofalk, 3 mg.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może opóźniać pasaż jelitowy o około 2-3 godziny. Okres latencji wynosi w takich przypadkach około 4-6 godzin, ale nie ma to wpływu na szybkość wchłaniania.

Dystrybucja:

Budezonid ma dużą objętość dystrybucji (około 3 l/kg). Z białkami osocza wiąże się w około 85-90%.

Metabolizm:

Budezonid podlega w znacznym stopniu przemianom metabolicznym w wątrobie (około 90%) do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów: 6-beta-hydroksybudezonidu oraz 16-alfa-hydroksyprednizolonu stanowi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Eliminacja:

Średni okres półtrwania wynosi około 3 do 4 godzin. Biodostępność po podaniu doustnym u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna będących na czczo wynosi około 9-13%. Klirens budezonidu wynosi około 10-15 l/min.

Szczególne grupy pacjentów (pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby):

W zależności od rodzaju i nasilenia choroby wątroby, może wystąpić zmniejszenie metabolizmu budezonidu z udziałem CYP3A u tych pacjentów. Jak wykazano w przypadku pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, układowa dostępność biologiczna budezonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być zwiększona. Kiedy tylko nastąpi poprawa czynności wątroby, metabolizm budezonidu także się normalizuje.

Dostępność układowa budezonidu jest znamienne większa u pacjentów z pierwotną marskością żółciową w późnym stadium (stadium IV), w porównaniu do pacjentów z wczesnymi stadiami choroby (stadium I/II). Odpowiednio pola pod krzywą przedstawiającą przebieg stężenia leku w osoczu krwi w czasie, były średnio trzy razy większe po podawaniu dawek powtarzanych 3 mg

budezonidu trzy razy na dobę.

Pacjenci pediatryczni:

Właściwości farmakokinetyczne budezonidu zbadano u 12 pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (wiek: 5-15 lat). Po wielokrotnym podaniu dawki budezonidu (3 x 3 mg budezonidu przez 1 tydzień) średnie AUC budezonidu podczas przerwy w dawkowaniu wynosiło około 7 ng h/ml, a C_{max} około 2 ng/ml. Dyspozycja doustnego budezonidu (3 mg, pojedyncza dawka) u pacjentów pediatrycznych była podobna do obserwowanej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U szczurów po wielokrotnym podaniu budezonidu doustnie (w dawce porównywalnej z zalecaną u ludzi) obserwowano zmniejszenie liczby leukocytów (zwłaszcza limfocytów) oraz zanik grasicy. Stwierdzano cechy zahamowania czynności kory nadnerczy w następstwie jej zaniku. W gruczołach sutkowych obserwowano zwiększoną proliferację przewodów mlecznych i zwiększenie aktywności wydzielniczej. Podczas długotrwałego podawania (104 tygodnie) u samic szczurów stwierdzano zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby erytrocytów. Jednocześnie obserwowano tendencję do zwiększenia liczby neutrofili oraz zmniejszenia liczby limfocytów, eozynofili i normocytów. Znaczne zmniejszenie liczby limfocytów (działanie immunosupresyjne) stwierdzano jedynie u samców szczurów, u których również wykazano nieznacznie zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej.

U psów obserwowano: zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferazy alaninowej, zanik kory nadnerczy i układu limfatycznego, zwiększoną zawartość tłuszczu w mięśniu sercowym oraz zwiększoną zawartość glikogenu w wątrobie i jej powiększenie.

Działanie mutagenne

W wielu badaniach prowadzonych *in vitro* i *in vivo* budezonid nie wykazał żadnego działania mutagennego.

Działanie kancerogenne

U samców szczurów, którym podawano budezonid przez okres do 104 tygodni, obserwowano nieznacznie większą częstość występowania nacieków z eozynofili w wątrobie, w porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych. W grupie badanej znacznie zwiększona była częstość występowania pierwotnych nowotworów wątroby (dawka 0,025 i 0,04 mg/kg na dobę), gwiaździaków (samce szczurów, dawka 0,05 mg/kg na dobę) i guzów sutka (samice szczurów, dawka 0,05 mg/kg na dobę). Rozwój guzów w wątrobie był prawdopodobnie związany z działaniem anabolicznym i zwiększeniem obciążenia metabolicznego wątroby. Wyniki badań wskazują, że prawdopodobny mechanizm tego działania związany jest z receptorami dla glikokortykosteroidów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Budezonid powoduje zaburzenia płodności u szczurów, zwiększa ryzyko wczesnego poronienia i przedłuża czas trwania ciąży. U szczurów i królików obserwowano zależne od dawki działanie embriotoksyczne (nieprawidłowości narządów wewnętrznych i w układzie kostnym).

Substancja czynna budezonid stanowi zagrożenie środowiskowe dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna

Powidon K25

Skład otoczki peletek dojelitowych:

Eudragit L

Eudragit S

Eudragit RS

Eudragit RL

Trójetylu cytrynian

Talk

Skład otoczki kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Erytrozyna (E 127)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Sodu laurylosiarczan

Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z Aluminium/PVC/PVDC.

W opakowaniu zewnętrznym (tekturowym pudełku) znajduje się: 10, 50 i 100 twardych dojelitowych kapsułek (czyli odpowiednio 1, 5 lub 10 blistrów po 10 twardych kapsułek dojelitowych).

Nie wszystkie wielkości opakowania muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DR. FALK PHARMA GmbH

Leinenweberstrasse 5

79108 Freiburg

Niemcy

Tel.: +49 (0) 761/1514-0

Fax: +49 (0) 761/1514-321

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9439

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.04.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2019