

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xirobud, 3 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 3 mg budesonidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 3 mg kapsułka zawiera około 285 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Żelatynowe kapsułki o długości 19 mm, z jasnoszarym, nieprzezroczystym korpusem i pomarańczowym, nieprzezroczystym wieczkiem.

Kapsułki wypełnione są białymi lub białawymi peletkami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, obejmująca jelito kręte i okrężnicę wstępującą.

Czynne mikroskopowe zapalenie jelita grubego.

Leczenie podtrzymujące u pacjentów z ciężkim, nawracającym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. Patrz także punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W razie trudności z połykaniem, kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość połknąć po wymieszaniu z łyżką stołową przecieru jabłkowego. Zawartości kapsułki nie należy kruszyć ani żuć.

Dawkowanie

Dorośli

Dawkę produktu należy ustalać w zależności od stopnia nasilenia choroby.

Choroba Crohna: Zalecana dawka w leczeniu czynnej fazy choroby Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wynosi 9 mg (co odpowiada 3 kapsułkom o przedłużonym uwalnianiu) raz na dobę, przez 8 tygodni.

Pełne działanie uzyskuje się zwykle w ciągu 2 - 4 tygodni. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy zażywać rano. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości.

Zalecana dawka podtrzymująca remisję choroby wynosi 6 mg (co odpowiada 2 kapsułkom o przedłużonym uwalnianiu) raz na dobę. Nie zaleca się długotrwałego stosowania.

W przypadku zastąpienia prednizolonu u pacjentów zależnych od steroidów, zalecana dawka wynosi 6 mg raz na dobę. Po wprowadzeniu do leczenia produktu Xirobud należy stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu.

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego:

Indukcja remisji: Zalecana dawka w leczeniu czynnej fazy choroby wynosi 9 mg (3 kapsułki) raz na dobę, przez 8 tygodni.

Leczenie podtrzymujące remisję mikroskopowego zapalenia jelita grubego: Leczenie podtrzymujące należy wdrożyć jedynie u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przerwaniu leczenia indukcyjnego. Zalecana dawka wynosi 2 kapsułki na dobę (tj. 6 mg budezonidu) przyjmowane w pojedynczej dawce, rano.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Należy regularnie kontrolować przebieg leczenia, aby ocenić, czy dalsze stosowanie produktu leczniczego jest konieczne.

W przypadku przerwania leczenia, należy stopniowo zmniejszać dawkę.

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować rano.

Osoby w podeszłym wieku

Dawki stosowane u osób w podeszłym wieku są takie same, jak u dorosłych. Doświadczenia w stosowaniu produktu Xirobud u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku ≥ 8 lat, o masie ciała większej niż 25 kg: Zalecana dawka dobową w leczeniu czynnej fazy choroby Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu u dzieci wynosi 9 mg (co odpowiada 3 kapsułkom o przedłużonym uwalnianiu) raz na dobę, przez 8 tygodni. Pełne działanie uzyskuje się zwykle w ciągu 2 do 4 tygodni. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy zażywać rano. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować rano, patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie ma doświadczeń w stosowaniu produktu leczniczego dłużej niż 12 tygodni.

Pacjenci z chorobą wątroby

W przypadku zaburzenia czynności wątroby zwiększa się biodostępność budezonidu.

Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi oraz w przypadku gorączki lub innych sytuacji stresowych może być konieczne zwiększenie dawki produktu leczniczego lub zaleca się rozpoczęcie podawania dodatkowo glikokortykosteroidu o działaniu ogólnym. U pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną, może być konieczne jej dawki.

Nie należy nagle przerywać leczenia, lecz odstawić produkt leczniczy stopniowo (zmniejszanie dawki), patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania niepożądane glikokortykosteroidów. Możliwe ogólnoustrojowe działania niepożądane obejmują jaskrę.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zakażeniami np. gruźlicą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą lub zaćmą, z dziedziczną skłonnością do zachorowania na cukrzycę lub jaskrę lub z innymi schorzeniami, ponieważ stosowanie glikokortykosteroidów może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.

U pacjentów, u których zamienia się leczenie glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym na produkt leczniczy Xirobud może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy.

Ospa wietrzna i odra mogą ulec nasileniu u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami podawanymi doustnie. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w razie narażenia u pacjentów, którzy nie mieli lub nie mają ochrony przed tymi chorobami. Wskazane może być podanie specyficznych przeciwciał przeciwko ospie wietrznej (ang. *Varicella Zoster Immunoglobulin*, VZIG) lub dożylnie immunoglobuliny o szerokim zakresie swoistości (ang. *Intravenous Immunoglobulin*, IVIG). Jeśli wystąpią objawy ospy wietrznej, można rozważyć podanie leków przeciwwirusowych.

Po długotrwałym stosowaniu produktu Xirobud może się zmniejszyć endogenne wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ang. *Adrenocorticotrophic Hormone*, ACTH), dlatego w razie odstawiania produktu leczniczego należy stopniowo zmniejszać jego dawkę. W okresie zmniejszania dawki, niektórzy pacjenci odczuwają pogorszenie stanu zdrowia z powodu występowania takich objawów jak bóle mięśni i stawów. Należy podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią takie objawy, jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Zmiana leczenia z glikokortykosteroidów o silniejszym działaniu ogólnym na produkt Xirobud może ujawnić reakcje alergiczne, np. zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, które były wcześniej tłumione przez lek o silnym działaniu ogólnym.

Budezonid może zmniejszyć odpowiedź osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na stres. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi lub w innych sytuacjach stresowych zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, powodując zmniejszone wydalenie budezonidu i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid. Należy ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Budezonid jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP3A. Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym ketokonazolu lub produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania tych leków, chyba że korzyść z leczenia przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjentów należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów. Jeśli nie jest to możliwe, odstęp czasowy między zastosowaniem dawek poszczególnych produktów powinien być jak najdłuższy. W takim przypadku należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

Po nadmiernym spożyciu soku grejpfrutowego (który zmniejsza aktywność CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit), ogólnoustrojowe narażenie na działanie doustnie przyjętego budezonidu zwiększa się około dwukrotnie. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych głównie poprzez CYP3A4, podczas stosowania budezonidu należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku

grejpfrutowego (inne soki, jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują działania CYP3A4). Patrz punkt 4.5.

Podczas długotrwałego podawania produktu Xirobud w dużych dawkach mogą wystąpić objawy ogólne działania glikokortykosteroidów, takie jak duże stężenie kortyzolu w surowicy i zahamowanie czynności kory nadnerczy.

Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia budezonidem lub innym glikokortykosteroidem u pacjentów, u których wystąpiło wznowienie choroby Crohna po długotrwałym leczeniu, są ograniczone.

Nie ma wyników bezpośrednich badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania budezonidu i glikokortykosteroidów podawanych w sposób przerywany (kursy).

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. *Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób w okresie wzrostu. Zaleca się przeprowadzanie regularnej kontroli wzrostu u dzieci i młodzieży.

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Omeprazol w dawkach zalecanych nie wywiera żadnego wpływu na farmakokinetykę budezonidu podawanego doustnie, podczas gdy cymetydyna wywiera niewielki, ale klinicznie nieistotny, wpływ na farmakokinetykę budezonidu.

Budezonid jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP3A4.

Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol, itraconazol i inhibitory proteazy HIV, mogą zwiększać kilkakrotnie narażenie ogólnoustrojowe na działanie budezonidu, patrz punkt 4.4. Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać jednoczesnego stosowania powyższych leków. Jeśli nie jest to możliwe, należy zachować najdłuższy możliwy odstęp pomiędzy zastosowaniem dawek poszczególnych leków i rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Nie wydaje się, aby budezonid hamował metabolizm innych leków za pośrednictwem CYP3A4, gdyż charakteryzuje się on małym powinowactwem do tego enzymu.

Jednoczesne podawanie budezonidu i induktorów izoenzymu CYP3A4, np. karbamazepiny, może zmniejszać narażenie na budezonid, co może wymagać zwiększenia jego dawki.

Zwiększenie stężenia glikokortykosteroidów w osoczu i nasilenie ich działania obserwowano u pacjentek leczonych estrogenami i steroidowymi lekami antykoncepcyjnymi. Takiego działania nie obserwowano podczas jednoczesnego stosowania budezonidu z tabletkami antykoncepcyjnymi zawierającymi małe dawki hormonów.

Ze względu na możliwe hamowanie czynności nadnerczy, test stymulacji ACTH do diagnozowania niedoczynności przysadki mózgowej może pokazywać fałszywe wyniki (niskie wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, podanie budezonidu ciężarnym zwierzętom wiąże się z występowaniem zaburzeń rozwoju płodu. Nie ustalono znaczenia tych wyników dla ludzi. Tak, jak w przypadku innych leków, stosowanie budezonidu w ciąży możliwe jest tylko wówczas, gdy korzyści dla matki ze stosowania produktu przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci inhalacji (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią nie skutkowało u karmionych dzieci istotnym narażeniem ogólnoustrojowym na działanie budezonidu.

W badaniach farmakokinetycznych szacowana dawka dobową u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, przy obydwu poziomach dawkowania, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej limitu oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu w postaci wziewnej oraz faktu, iż wykazuje on liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych po podaniu wziewnym, doustnym i doodbytniczym, przewiduje się, że narażenie na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią jest małe.

Dane te potwierdzają możliwość kontynuowania stosowania budezonidu, doustnie lub doodbytniczo, podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xirobud nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu leczniczego Xirobud przedstawiono w tabeli poniżej.

Częstość zdefiniowana jest następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga			Spowolnienie wzrostu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia			

Zaburzenia psychiczne	Zmiany zachowania takie jak nerwowość, bezsenność, zmiany nastroju i depresja	Niepokój	Agresja	
Zaburzenia układu nerwowego		Drżenie, nadpobudliwość ruchowa		
Zaburzenia oka			Jaskra, zaćma, w tym zaćma podtorebkowa tylna, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)	
Zaburzenia serca	Kołatanie serca			
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne (pokrzywka, osutka)		Wybroczyny	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania			

Większość działań niepożądanych wymienionych w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego można oczekiwać również w przypadku innych metod leczenia glikokortykosteroidami.

Opis wybranych działań niepożądanych

Mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo (np. objawy podobne do zespołu Cushinga i spowolnienie wzrostu). Takie działania niepożądane zależą od dawki, czasu trwania terapii, jednoczesnego lub wcześniejszego stosowania innych glikokortykosteroidów i indywidualnej wrażliwości.

W badaniach klinicznych wykazano, że częstość działań niepożądanych związanych z glikokortykosteroidami jest mniejsza (w przybliżeniu o połowę) podczas stosowania budezonidu, w porównaniu z prednizolonem w tych samych dawkach terapeutycznych.

Dzieci i młodzież

Leczenie kortykosteroidami o działaniu ogólnym i kortykosteroidami wziewnymi, w tym produktem leczniczym Xirobud, może powodować zmniejszenie szybkości wzrostu u dzieci. Nie prowadzono długotrwałych badań dotyczących stosowania budezonidu u dzieci. Z dostępnych danych pochodzących z badań krótkotrwałych (patrz punkt 5.1) wynika, że ogólny profil bezpieczeństwa stosowania budezonidu, obserwowany u dzieci, jest zgodny z jego profilem bezpieczeństwa stosowania u dorosłych.

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,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Rzadko zgłaszano przypadki ostrej toksyczności lub śmierci po przedawkowaniu glikokortykosteroidów. Ostre przedawkowanie, nawet po zażyciu bardzo dużych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. Nie ma specyficznego antidotum dla budezonidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykosteroid do stosowania miejscowego. Kod ATC: A07EA06

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu choroby Crohna nie jest znany. Prawdopodobnie polega on na działaniu przeciwzapalnym, tj. zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowaniu reakcji z udziałem cytokin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań kliniczno-farmakologicznych oraz kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że budezonid ma silne miejscowe działanie przeciwzapalne.

W porównaniu z prednizolonem w dawce 40 mg, budezonid wykazuje równoważną kliniczną częstość remisji u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą (wynik CDAI < 450), ale w zalecanych dawkach wywiera znacznie słabszy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (zarówno na poranne stężenie kortyzolu w osoczu, jak i dobowe stężenie kortyzolu w osoczu i moczu), ogólnoustrojowe wskaźniki stanu zapalnego, stężenie glukozy i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy.

W próbie z ACTH, budezonid w dawkach zalecanych słabiej wpływał na czynność nadnerczy niż po leczeniu prednizolonem 40 mg.

Analiza danych uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej steroidami, u których monitorowano gęstość kości przez dwa lata, wykazała, że leczenie budezonidem powoduje słabszy wpływ na zmniejszanie wysycenia mineralnego kości niż leczenie prednizolonem. Nie wykazano różnicy między grupami pacjentów leczonych już uprzednio steroidami.

Szacowana dawka budezonidu konieczna do zmniejszenia stężenia kortyzolu w osoczu, w takim stopniu, jak po zastosowaniu 20 mg prednizolonu, wynosi 29 mg – co stanowi trzykrotność maksymalnej dawki dobowej budezonidu.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono długotrwałych badań dotyczących stosowania budezonidu u dzieci. W badaniach oceniających wpływ budezonidu na supresję kortyzolu u 8 dzieci (w wieku od 9 do 14 lat) i 6 dorosłych, doustne stosowanie 9 mg budezonidu przez 7 dni nasiliło średnią supresję kortyzolu ($\pm$ SD) o 64% ($\pm$ 18%) u dzieci i 50% ($\pm$ 27%) u dorosłych w odniesieniu do wartości wyjściowych. Nie dokonano żadnych klinicznie znaczących obserwacji w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania. (Badanie 08-3044). Badanie przeprowadzono wśród dzieci z łagodną do umiarkowanej chorobą Crohna (CDAI $\geq$ 200) porównując działanie budezonidu w dawce 9 mg raz na dobę z prednizolonem, którego dawki, poczynając od 1 mg/kg, były zmniejszane. 22 pacjentów stosowało budezonid, a 26 pacjentów referencyjny produkt leczniczy prednizolonu. Po 8 tygodniach leczenia, 70,8% pacjentów leczonych prednizolonem osiągnęło punkt końcowy (CDAI $\leq$ 150), w porównaniu z 54,5% pacjentów przyjmujących budezonid; różnica nie była statystycznie znacząca ($p = 0,13$).

W dalszej części badania, działania niepożądane obserwowano u 96% pacjentów stosujących prednizolon i u 91% pacjentów przyjmujących budezonid. Rodzaj tych działań niepożądanych był zbliżony w obydwu grupach, ale częstość występowania działań niepożądanych związanych z działaniem glikokortykosteroidów (takie jak trądzik i zespół Cushinga – „twarz księżycowata”) była mniejsza u pacjentów stosujących budezonid.

Badanie D9422C0001, otwarte bez grupy kontrolnej, miało na celu ocenę stosowania budezonidu u 108 pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat), u których zdiagnozowano łagodną do umiarkowanej chorobę Crohna jelita krętego i (lub) okrężnicy wstępującej. Mediana czasu leczenia budezonidem wyniosła 58 dni (zakres: od 5 do 90 dni). Pacjentom podawano budezonid doustnie raz na dobę w dawce zależnej od masy ciała, pacjenci o masie ciała ≤ 25 kg otrzymywali dawkę 6 mg raz na dobę przez okres 8 tygodni; pacjenci o masie ciała >25 kg otrzymywali dawkę 9 mg raz na dobę przez 8 tygodni. W czasie 8 tygodni leczenia wystąpiło zmniejszenie średniej wartości ($\pm$ SD) PCDAI z 19,1 ($\pm$ 10,1) do 9,1 ($\pm$ 8,5), co wskazuje na poprawę aktywności choroby; z poprawą średniej wartości ($\pm$ SD) IMPACT 3 z 132,1 ($\pm$ 18,8) do 140,9 ($\pm$ 16,9). Działania niepożądane obserwowano z taką samą częstością i ciężkością jak u dorosłych, w większości przypadków były związane z chorobą Crohna, dojrzewaniem i prawdopodobnie stosowaniem glikokortykosteroidów.

Badanie D9422C00002, otwarte nie porównawcze, miało na celu ocenę budezonidu stosowanego w dawce 6 mg raz na dobę stosowanego w leczeniu podtrzymującym u 50 pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat) ze zdiagnozowaną łagodną do umiarkowanej chorobą Crohna jelita krętego i (lub) okrężnicy wstępującej, którzy byli w stanie klinicznej remisji (PCDAI ≤ 10). Leczenie obejmowało fazę leczenia podtrzymującego z dawką 6 mg podawaną raz na dobę przez 12 tygodni i 2-tygodniową fazę zmniejszania dawki do 3 mg raz na dobę. Mediana czasu ekspozycji na leczenie budezonidem wyniosła 98,5 dni (zakres: od 11 do 135 dni). Większość pacjentów pozostała w stanie klinicznej remisji, ponieważ nie było większych zmian w średniej wartości kompozytywnej PCDAI lub wartości IMPACT 3. Średnia (SD) PCDAI wyniosła 4,85 (3,62) na początku i 6,89 (8,08) po 12 tygodniach leczenia podtrzymującego budezonidem w dawce 6 mg raz na dobę. W tych samych punktach czasowych średnia wartości IMPACT 3 wyniosła odpowiednio 145,62 (12,43) i 146,98 (15,48).

Działania niepożądane obserwowano z taką samą częstością i ciężkością jak u dorosłych, w większości przypadków były związane z chorobą Crohna, dojrzewaniem i prawdopodobnie stosowaniem glikokortykosteroidów.

Kolagenowe zapalenie jelita grubego

W dwóch badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, trwających odpowiednio sześć i osiem tygodni, oceniano skuteczność kliniczną i histologiczną budezonidu, podawanego w dawce 9 mg na dobę w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego. W pierwszym badaniu, trwającym 6 tygodni, przydzielono losowo 23 pacjentów do grupy leczonej budezonidem w dawce 9 mg na dobę, a 22 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Odsetek remisji klinicznej w grupie z budezonidem był znamienne wyższy ($p < 0,001$) niż w grupie placebo (86,9% vs. 13,6%). Poprawę histologiczną zaobserwowano u 14 pacjentów z grupy leczonej budezonidem (60,9%) i u jednego pacjenta w grupie placebo (4,5%; $p < 0,001$). W drugim badaniu, trwającym 8 tygodni, przydzielono losowo 10 pacjentów do grupy leczonej budezonidem przez 8 tygodni (w dawce 9 mg na dobę przez 4 tygodnie, 6 mg na dobę przez 2 tygodnie i 3 mg na dobę przez 2 tygodnie), a 10 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. U wszystkich 10 pacjentów otrzymujących budezonid stwierdzono odpowiedź kliniczną, w porównaniu z dwoma pacjentami w grupie placebo ($p < 0,001$).

W dwóch badaniach typu otwartego, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, oceniano skuteczność budezonidu, stosowanego w dawce 9 mg na dobę przez 6 tygodni. W pierwszym badaniu, 46 pacjentów (96%) uzyskało remisję kliniczną w ciągu 2-30 (średnio 6,4) dni, ze znaczną poprawą konsystencji stolca. W drugim badaniu, z 42 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie, 34 uczestników (81%) pozostawało w remisji klinicznej (ze średnią częstością oddawania

stolca trzy razy na dobę lub rzadziej) w 6. tygodniu.

Limfocytowe zapalenie jelita grubego

Przeprowadzono jedno badanie randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, u 15 pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego. Przez 8 tygodni, 11 uczestnikom podawano budesonid w dawce 9 mg na dobę, a 4 pacjentów otrzymywało placebo. Odpowiedź kliniczną (definiowaną jako co najmniej 50% poprawa w częstości wypróżnień) zaobserwowano u 25% pacjentów w grupie placebo, w porównaniu z 91% pacjentów w grupie otrzymującej budesonid ($p = 0,03$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu czystego, zmikronizowanego budesonidu jest on szybko i całkowicie wchłaniany. Duża część nieprzetworzonego leku wchłania się w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej. Biodostępność ogólnoustrojowa budesonidu u pacjentów z czynną chorobą Crohna wynosi na początku leczenia od 12 do 20%. U zdrowych ochotników biodostępność ogólnoustrojowa budesonidu wynosi od 9 do 12%.

Wydaje się, że po zastosowaniu zalecanych dawek u dzieci, stężenia budesonidu w osoczu są większe niż u dorosłych.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji budesonidu jest duża (około 3 L/kg mc.). Stopień wiązania z białkami osocza wynosi od 85 do 90%. U zdrowych ochotników, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 9 mg budesonidu średnie, maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3 do 5 godzin i wynosi od 5 do 10 nmol/L.

Metabolizm

Budesonid jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowany w wątrobie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6 β -hydroksybudesonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budesonidu. Budesonid jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP3A, należącego do układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Eliminacja budesonidu jest ograniczana szybkością wchłaniania. Średni okres półtrwania budesonidu wynosi około 4 godziny. Metabolity są wydalane głównie przez nerki, w postaci niezmienionej lub sprzężonej. W moczu nie stwierdzano niezmienionego budesonidu. Budesonid ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,2 L/min). Średni okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi od 2 do 3 godzin.

Liniowość

W zakresie dawek terapeutycznych parametry farmakokinetyczne budesonidu zależą wprost proporcjonalnie od dawki.

Dzieci i młodzież

W badaniu porównującym farmakokinetykę budesonidu u 8 dzieci (w wieku od 9 do 14 lat) i 6 dorosłych, stosowanie budesonidu w dawce 9 mg przez 7 dni zwiększyło ogólnoustrojowe narażenie na działanie budesonidu (AUC), które u dzieci było 17% większe niż u dorosłych, z maksymalnym stężeniem (C_{max}) 50% większym u dzieci niż dorosłych (średnie AUC $\pm$ SD: dzieci 41,3 nmol/L $\pm$ 21,2; dorośli 35,0 nmol/L $\pm$ 19,8. Średnie C_{max} $\pm$ SD: dzieci 5,99 nmol/L $\pm$ 3,45; dorośli 3,97 nmol/L $\pm$ 2,11).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności wykazały, że działania ogólnoustrojowe budezonidu, jak np. zmniejszenie przyrostu masy ciała i zanik tkanek limfatycznych i kory nadnerczy, są łagodniejsze lub podobne w porównaniu działaniem innych glikokortykosteroidów.

W sześciu różnych badaniach, nie wykazano działania mutagennego lub klastoogenego budezonidu.

Zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów, obserwowane w przeprowadzonym badaniu dotyczącym działania rakotwórczego, nie zostało potwierdzone w kolejnych badaniach, w których częstość występowania glejaków w grupach aktywnego leczenia (budezonid, prednizolon, acetonid triamcynolonu) i grupie kontrolnej była taka sama.

Podczas badań dotyczących działania rakotwórczego u samców szczurów wykryto zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wywodzące się z komórek wątroby). W kolejnych badaniach zmiany te wykryto zarówno w grupie, której podawano budezonid, jak i w grupie, której podawano glikokortykosteroidy referencyjne. Najprawdopodobniej powstawanie tych zmian jest związane z działaniem na specyficzny receptor i jest typowe dla całej klasy leków.

Z dostępnego doświadczenia klinicznego wynika, że nic nie wskazuje na to, że budezonid lub inne glikokortykosteroidy powodowały glejaki mózgu lub pierwotne nowotwory wątrobowokomórkowe u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Etyloceluloza

Amonowy wodorotlenek 28%

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Kwas oleinowy

Polisorbat 80

Sacharoza, ziarenka (skrobia kukurydziana, sacharoza)

Talk

Trietylu cytrynian

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171).

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku, zawierające 20, 45, 50, 60, 90 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO