REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Budenofalk 3 mg capsule cu pelete gastrorezistente

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

O capsulă conţine budesonidă 3 mg
Excipienţi cu efect cunoscut: zahăr 240 mg, lactoză monohidrat 12 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pelete gastrorezistente.
Capsule nr. 1, de culoare roz, conţinând pelete rotunde de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

- Boală Crohn activă uşoară până la moderată, care afectează ileonul şi/sau colonul ascendent.
- Colită microscopică
- Hepatită autoimună.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze:

Boala Crohn

Inducerea remisiunii
Doza zilnică recomandată este de 3 capsule administrate o dată pe zi, dimineaţa sau o capsulă (conţinând 3 mg budesonidă) administrată pe cale orală de 3 ori pe zi (dimineaţa, la prânz şi seara, corespunzător la o cantitate totală zilnică de 9 mg budesonidă), dacă este mai comod pentru pacient.

Durata tratamentului
Durata tratamentului în boala Crohn activă trebuie limitată la 8 săptămâni.

Colită microscopică
Inducerea remisiunii
Doza zilnică recomandată este de 3 capsule administrate o dată pe zi (corespunzător la o cantitate totală zilnică de 9 mg budesonidă).

Menţinerea remisiunii
Terapia de întreținere trebuie inițiată numai la pacienții cu simptome recurente frecvent de colită microscopică după tratamentul de inducere care a înregistrat succesul. Se poate aplica o schemă de administrare a dozelor cu două capsule o dată pe zi dimineața (6 mg de budesonidă) sau de două capsule o dată pe zi dimineața, alternând cu o capsulă pe zi dimineața (corespunzând unei doze zilnice medii de 4,5 mg

de budesonidă), în funcție de necesarul individual al pacientului. Trebuie utilizată cea mai redusă doză eficace.

Durata tratamentului
Durata tratamentului în colita microscopică activă trebuie limitată la 8 săptămâni. În terapia de întreținere, trebuie evaluat periodic efectul tratamentului, pentru a evalua dacă este necesară continuarea tratamentului, după cel mult 12 luni după inițierea tratamentului de întreținere. Tratamentul de întreținere trebuie prelungit peste o durată de 12 luni numai dacă se consideră beneficiile depășesc riscurile pentru fiecare pacient.

Hepatita autoimună

Inducerea remisiunii
Pentru inducerea remisiunii (adică normalizarea valorilor crescute ale testelor de laborator) doza zilnică recomandată este de o capsulă de Budenofalk (3 mg budesonidă) de trei ori pe zi (dimineaţa, la prânz şi seară), corespunzător la o cantitate totală zilnică de 9 mg budesonidă.

Menţinerea remisiunii
După obţinerea remisiunii, doza zilnică recomandată este de o capsulă de 3 mg budesonidă de două ori pe zi (o capsulă dimineaţa şi o capsulă seara) , corespunzător la un total zilnic de 6 mg budesonidă.
Dacă valorile transaminazelor TGO şi/sau TGP cresc pe durata tratamentului de menţinere, doza trebuie crescută la trei capsule de budesonidă pe zi (corespunzător la un total zilnic de 9 mg budesonidă) până când se revine la valorile avute la realizarea remisiunii.
La pacienţii care tolerează azathioprina, tratamentul cu budesonidă pentru inducerea şi menţinerea remisiunii trebuie combinat cu aceasta.

Durata tratamentului
Pentru inducerea remisiunii o doză zilnică totală de 9 mg de budesonidă trebuie administrată până la obţinerea rezultatului dorit. După aceea, pentru menţinerea remisiunii se administrează o doză zilnică totală de 6 mg budesonidă. Tratamentul pentru menţinerea remisiunii în hepatitele autoimune trebuie continuat cel puţin 24 de luni. Tratamentul poate fi terminat numai când valorile testelor biochimice se menţin constante şi dacă la biopsia ficatului nu se evidenţiază semne de inflamaţie.

Finalizarea tratamentului
Tratamentul cu Budenofalk nu trebuie întrerupt brusc, ci gradat (prin scăderea treptată a dozelor). Se recomandă reducerea treptată a dozei pe o perioadă de 2 săptămâni.

Copii şi adolescenţi

Copii cu vârsta sub 12 ani
Budenofalk nu trebuie administrat la copiii mai mici de 12 ani, din cauza experienţei clinice insuficiente şi eventualului risc de creştere a inhibării funcţiei glandei suprarenale la această grupă de vârstă.

Pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani
Siguranţa şi eficacitatea Budenofalk 3 mg la copii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 18 ani nu a fost încă stabilită. Datele curente disponibile pentru bolnavii cu boala Crohn sau hepatită autoimună la pacienți adolescenți (12-18 ani) se regăsesc la pct. 4.8 şi 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare
Capsulele conținând granule gastro-rezistente trebuie administrate cu aproximativ o jumătate de oră înainte de masă, înghiţite întregi cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

4.3 Contraindicaţii

Budenofalk nu trebuie utilizat la pacienții cu:
- Hipersensibilitate la budesonidă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Ciroză hepatică

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Budenofalk determină concentraţii sistemice mai mici ale hormonilor steroizi decât terapia orală convenţională cu glucocorticosteroizi. Trecerea de la alt tratament cu glucocorticosteroizi poate determina simptome legate de modificarea concentraţiilor sistemice de steroizi. Este necesară precauţie la pacienţii cu tuberculoză, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, ulcer peptic, glaucom, cataractă, cu antecedente familiale de diabet zaharat, cu antecedente familiale de glaucom sau oricare altă afecţiune în care administrarea de glucocorticosteroizi poate provoca reacţii adverse.

Acest medicament nu este potrivit (recomandat) pacienţilor cu boală Crohn localizată la nivelul tractului gastrointestinal superior. Deoarece acest medicament are predominant acţiune locală, este puţin probabil să fie eficace la pacienţii care prezintă simptomele extraintestinale ale bolii (de exemplu cele care afectează pielea, ochii sau articulaţiile).
Efectele sistemice ale glucocorticosteroizilor pot să apară, în special dacă sunt prescrişi în doze mari şi pe perioade prelungite. Astfel de efecte pot include sindromul Cushing iatrogen, supresia glandelor suprarenale, întârzierea creşterii, densitate minerală osoasă scăzută, cataractă, glaucom şi o varietate largă de manifestari psihice/comportamentale (vezi pct. 4.8).

Infecţii:
Suprimarea răspunsului inflamator şi a funcţiei sistemului imunitar cresc susceptibilitatea la infecţii şi severitatea lor. Riscul agravării infecţiilor bacteriene, fungice, amoebice şi virale în timpul tratamentului cu glucocorticosteroizi trebuie luat în considerare cu atenţie. Tabloul clinic poate fi adesea atipic şi infecţiile grave, cum sunt septicemia şi tuberculoza pot fi mascate şi, de aceea, pot atinge un stadiu avansat înainte de a fi diagnostiate.

Varicela
Varicela reprezintă un motiv de îngrijorare deosebită, deoarece această boală minoră în mod normal, poate fi letală la pacienţii imunodeprimaţi. Pacienţii fără antecedente certe de varicelă trebuie sfătuiţi să evite contactul personal apropiat cu pacienţii cu varicelă sau herpes zoster şi, dacă sunt expuşi, trebuie să se adreseze imediat medicului. Dacă pacientul este un copil, părinţii trebuie să ia în considerare această recomandare de mai sus. La pacienţii neimunizaţi expuşi, care sunt trataţi cu glucocorticosteroizi sistemici sau care au fost trataţi în ultimele 3 luni este necesară imunizarea pasivă cu imunoglobulină varicelo-zosteriană (IGVZ); aceasta trebuie administrată în decurs de 10 zile de la expunerea la varicelă. Dacă diagnosticul de varicelă este confirmat, boala necesită tratament urgent de specialitate. Administrarea de glucocorticosteroizi nu trebuie întreruptă şi poate fi necesară creşterea dozei.

Rujeola: În cazul pacienţilor cu imunitate compromisă, care au intrat în contact cu pacienţi cu rujeolă ar trebui , ori de câte ori este posibil, să se iniţieze tratament cu imunoglobulină normală, cât mai curând posibil de la expunere.

Vaccinuri:
Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienţilor care utilizează glucocorticosteroizi o lungă perioadă de timp. Răspunsul umoral la alte vaccinuri (vaccinuri inactivate) poate fi diminuat.

Pacienți cu afecțiuni hepatice
Pe baza experienței clinice privind pacienții cu ciroză biliară primară în stadiu final (PBC) cu ciroză hepatică, este așteptată o creștere a disponibilității sistemice a budesonidului la toți pacienții cu insuficiență hepatică severă.
Cu toate acestea, la pacienții cu afecțiuni hepatice fără ciroză hepatică, budesonida în doze zilnice de 9 mg și a dovedit siguranța și bine tolerată. Nu există dovezi că este necesară o recomandare specifică de doze pentru pacienții cu afecțiuni hepatice ne-cirotice sau doar funcția hepatică ușoară.

Tulburări vizuale
Tulburări vizuale pot fi raportate în cazul administrării sistemice și topice a corticosteroizilor. Dacă un pacient prezintă simptome cum ar fi vederea încețoșată sau alte tulburări vizuale, pacientului trebuie să I se recomande examen oftalmologic pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau

boli rare, cum ar fi chorioretinopatia seroasă centrală (CSCR), reacţii care au fost raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici şi topici.

Altele
Budenofalk poate determina supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian reducând răspunsul la stres. În cazurile în care pacienţii sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale sau altor situaţii de stres, se recomandă suplimentarea tratamentului cu un glucocorticoid cu efect sistemic.

Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alţi inhibitori ai CYP3A trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Budenofalk conţine zahăr şi lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză şi la galactoză, sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză, insuficienţă a zaharazei-izomaltazei sau deficit total de lactază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

La pacienţi cu hepatite autoimune, nivelul seric al transaminazelor (GOT şi GTP) trebuie evaluat la intervale regulate pentru a se putea adapta doza de budesonidă administrată. În prima lună de tratament , nivelul transaminazelor serice trebuie verificat la fiecare două săptmâni, după aceea cel puţin o dată la trei luni.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni de ordin farmacodinamic
Glicozide cardiace
Acţiunea glicozidelor poate fi potenţată de deficitul de potasiu.

Diuretice saluretice
Excreţia potasiului poate fi intensificată.

Interacţiuni de ordin farmacocinetic

Citocromul P450
–Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacţii adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacţii adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacţiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.
Administrarea orală a unei doze de 200 mg ketoconazol administrat oral o dată pe zi, a crescut concentraţiile plasmatice ale budesonidei (o doză unică de 3 mg) de aproximativ 6 ori în timpul administrării concomitente. Când ketoconazolul a fost administrat după 12 ore de la administrarea budesonidei, concentraţiile plasmatice au crescut de aproximativ 3 ori. Deoarece nu există date suficiente pentru a furniza recomandări privind dozele, administrarea concomitentă trebuie evitată.
Alţi inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt ritonavir, itraconazol claritromicină şi sucul de grepfrut pot, de asemenea, să determine o creştere marcată a concentraţiilor plasmatice ale budesonidei. De aceea, administrarea concomitentă cu budesonidă trebuie evitată.

Inductori ai izoenzimei CYP3A4
Substanţele sau medicamentele, cum sunt carbamazepina şi rifampicina, care induc izoenzima CYP3A4 pot reduce expunerea sistemică dar, de asemenea, şi expunerea locală la budesonidă la nivelul mucoasei intestinale. Poate fi necesară o ajustare a dozei de budesonidă.

Substraturi ale izoenzimei CYP3A4
Substanţele sau medicamentele care sunt metabolizate de izoenzima CYP3A4 pot fi în competiţie cu budesonida. Administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiei plasmatice a budesonidei dacă substanţa competitoare are o afinitate mai puternică pentru izoenzima CYP3A4 sau – dacă budesonida

se leagă mai puternic la izoenzima CYP3A4 – concentraţia plasmatică a substanţei competitoare poate creşte şi poate fi necesară ajustarea dozei/reducerea dozei acestui medicament.
Au fost raportate concentraţii plasmatice crescute şi accentuarea efectelor glucocorticosteroizilor la femeile care utilizau, de asemenea, estrogeni sau contraceptive orale, dar acestea nu au fost observate în cazul utilizării contraceptivelor orale combinate cu doze mici de hormoni.
Cimetidina, administrată la dozele recomandate în asociere cu budesonida, are un efect mic, dar nesemnificativ asupra farmacocineticii budesonidei. Omeprazolul nu are niciun efect asupra farmacocineticii budesonidei.

Substanţe care leagă steroizi
Teoretic, interacţiunile potenţiale cu rezinele sintetice care leagă steroizi, cum este colestiramina şi cu antiacidele nu pot fi excluse. Dacă sunt administrate în acelaşi timp cu Budenofalk, astfel de interacţiuni pot determina o reducere a efectului budesonidei. De aceea, aceste preparate nu trebuie administrate simultan, ci la cel puţin două ore diferenţă.

Deoarece tratamentul cu budesonidă poate scădea funcţia glandelor suprarenale, este posibil ca o analiză de stimulare cu ACTH pentru diagnosticarea insuficienţei pituitare să conducă la obţinerea unor rezultate false (valori scăzute).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Administrarea în timpul sarcinii trebuie evitată dacă nu există motive convingătoare pentru tratamentul cu Budenofalk 3 mg. Există puține date privind rezultatele sarcinii după administrarea orală de budesonid la om. Deși datele privind utilizarea budesonidului inhalate într-un număr mare de sarcini expuse nu indică efecte adverse, concentrația maximă de budesonid în plasmă trebuie să fie mai mare în cazul tratamentului cu Budenofalk 3 mg comparativ cu budesonidul inhalat. La animalele gestante, budesonida, ca și alți glucocorticosteroizi, s-a dovedit a provoca anomalii ale dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3). Relevanța acestui fapt pentru om nu a fost stabilită.

Alăptarea
Budesonida se excretă în laptele uman (date privind excreția după utilizarea inhalatorie).
Cu toate acestea, după administrarea de Budenofalk 3 mg în intervalul terapeutic, se anticipează doar efecte minore asupra copilului hrănit cu sânge. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea / abținerea de la terapia cu budesonidă, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu există date privind efectul budesonidei asupra fertilității. Studiile la animale nu au demonstrate efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Următoarele convenții de frecvență sunt utilizate în evaluarea reactiilor adverse:
foarte frecvente: (≥ 1/10)
frecvente: (≥ 1/100 până la <1/10)
mai puțin frecvente: (≥ 1/1000 până la <1/100)
rare: (≥ 1/10,000 până la <1/1000)
foarte rare: (<1/10000), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe sisteme si organe	**Frecventa conform conventiei MedDRA**	**Reacția adversă incriminată**
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Sindromul Cushing: de exemplu cu fața în formă de lună, obezitate truncală, toleranță redusă la glucoză, diabet zaharat, hipertensiune arterială, retenție de sodiu cu edem, excreție de potasiu crescută, inactivitate sau atrofie a cortexului suprarenalian, vergeturi de culoare roție, acnee steroidă, tulburări ale secreției hormonului sexual (de exemplu amenoree, hirsutism, impotență)
	Foarte rare	Întârzierea creșterii la copii
Tulburări oculare	Rare	Glaucom, cataractă, vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Dispepsie, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Ulcer duodenal sau gastric
	Rare	Pancreatita
	Foarte rare	Constipatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Creșterea riscului de infecție
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere musculară și articulară, slăbiciune musculară și secuse, osteoporoză
	Rare	Osteonecroză
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Durere de cap
	Foarte rare	Pseudotumoră cerebrală, inclusiv edem papilar la adolescenți
Tulburari psihiatrice	Frecvente	Depresie, iritabilitate, euforie
	Mai puțin frecvente	Hiperactivitate psihomotorie, anxietate
	Rare	Agresivitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Exantemul alergic, peteșii, întârzierea vindecării plăgii, dermatita de contact
	Rare	Echimoză

Clasificarea pe sisteme si organe	Frecventa conform conventiei MedDRA	Reacția adversă incriminată
Tulburări vasculare	Foarte rare	Risc crescut de tromboză, vasculită (sindrom de întrerupere după terapie pe termen lung)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Oboseală, stare generală de rău

Majoritatea reactiilor adverse menționate în acest rezumat al caracteristicilor produsului pot fi, de asemenea, așteptate pentru tratamentele cu alți glucocorticosteroizi.

Ocazional, pot să apară reacții adverse, care sunt tipice pentru glucocorticosterosteroidele sistemice. Aceste reactii adverse adverse depind de doza, de perioada de tratament, de tratamentul concomitent sau anterior cu alte glucocorticosterosteroide și de sensibilitatea individuală.

Studiile clinice au arătat că frecvența reactiilro adverse asociate cu glucocorticosteroizi este mai scăzută la administrarea de Budenofalk pe cale orală decât în cazul tratamentului oral cu doze echivalente de prednisolon.

O exacerbare sau reapariția manifestărilor extra-intestinale (care afectează în special pielea și articulațiile) pot apărea la schimbarea unui pacient de pe tratamentul cu glucocorticosteroizi cu acțiune sistemică la budesonida cu acțiune locală.

Reacții adverse în studiile clinice cu copii și adolescenți:

Boala Crohn:
În studiile clinice cu Budenofalk 3 mg capsule la 82 pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn suprimarea suprarenală și durerea de cap au fost cele mai frecvente reactii adverse. Au fost raportate reacții adverse tipice pentru glucocorticosteroizi, precum și alte reacții rare, cum ar fi amețeli, greață, vărsături și hiperacusie (vezi și pct. 5.1).

Hepatita autoimună:
Datele privind siguranța din subgrupul unui total de 42 de pacienți copii si adolescenti într-un studiu clinic cu hepatită autoimună au arătat că reactiile adverse raportate nu au fost diferite și nu au fost mai frecvente comparativ cu populația adultă în acest studiu (vezi și pct. 5.1).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.
Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.
Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România:
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-a raportat nici un caz de supradozaj cu budesonidă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică*:* antiinflamatoare intestinale, corticosteroizi cu acţiune locală, codul ATC: A07EA06.

Mecanismul exact al acţiunii budesonidei în tratamentul bolii Crohn nu este pe deplin înţeles. Datele obţinute în urma studiilor de farmacologie clinică şi studiilor clinice controlate arată că modul de acţiune a budesonidei este reprezentat în principal de acţiunea locală intestinală. Budesonida este un glucocorticoid cu efect antiinflamator local puternic. Administrată în doze echipotente cu cele ale glucocorticoizilor cu acţiune sistemică, budesonida determină o supresie mult mai scăzută a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenalian şi are un efect mai scăzut asupra markerilor de inflamaţie. Budenofalk prezintă o influenţă dependentă de doză asupra valorilor concentraţiei plasmatice a cortizolului, care, în condiţiile utilizării dozei recomandate de 9 mg budesonidă administrată zilnic, este mult mai redusă decât în cazul utilizării dozelor echipotente de glucocorticoizi sistemici.

Eficacitatea şi siguranţa clinică

Boala Crohn

Studiu clinic la pacienţi adulţi cu boala Crohn
Intr-un studiu randomizat, dublu-orb, dublu-dummy (cu mascarea formei farmaceutice) care a inclus pacienţi ce prezentau forme uşoare sau moderate ale bolii Crohn (200 < CDAI < 400) cu inflamarea ileonului terminal şi/sau a colonului ascendent a fost comparată eficacitatea tratamentului cu 9 mg budesonidă administrată în doză unică zilnică (9 mg OD) cu cea rezultată în cazul tratamentului cu 3 mg budesonidă administrată de 3 ori pe zi (3 mg TID).
Obiectivul principal al studiului a fost procentul de pacienţi în remisie (CDAI < 150) în săptămâna 8.
În studiu au fost incluşi în total 471 de pacienţi (full analysis set, FAS), din care care au 439 pacienţi au finalizat tratamentul (per protocol (PP) analysis set). Nu au fost diferenţe semnificative înntre cele două grupuri de tratament la începutul studiului. După efectuarea testelor finale de confirmare s-a constatat că procentul de pacienţi în remisie a fost de 71,3% în grupul care a primit 9 mg în doză unică zilnică (9 mg OD) şi 75,1% în grupul care a primit 3 mg de 3 ori pe zi (3 mg TID), demonstrându-se astfel non-inferioritatea administrării 9 mg OD faţă de 3 mg TID, (PP) (p: 0,01975). Nu au fost raportate reacţii adverse grave.

Studii clinice la pacienți copii și adolescenți cu boala Crohn
Două studii randomizate, controlate au inclus pacienţi cu vârstă cuprinsă între 8 şi 19 ani ce prezentau forme uşoare sau moderate ale bolii Crohn (PCDAI [indicele activității BC pediatric] 12,5-40) cu inflamarea ileonului, ileocolonului sau inflamaţii izolate pe colon şi cărora li s-a administrat Budenofalk 3 mg capsule.

Un total de 33 pacienţi au fost trataţi cu o doza zilnică de 9 mg budesonidă, fracţionată în trei doze a câte 3 mg fiecare, timp de 8 săptămâni, apoi cu o doză zilnică de 6 mg budesonidă, administrată în două prize, în săptămâna a 9-a şi 3 mg budesonidă pe zi în săptămâna a 10-a sau cu prednison (40 mg/zi pentru două săptămâni, apoi scăzând treptat doza până la zero, micşorând doza cu 5 mg pe săptămână). Remisiunea (PCDAI ≤ 10) a fost atinsă la 9 din 19 cazuri (47,3%) dintre pacienţi, din grupul tratat cu budesonidă (în săptămâna 4 şi 12) şi 8/14 (57,1% în săptămâna 4) şi 7/14 (50% în săptămâna 12) din grupul de pacienţi trataţi cu prednison.
Un al doilea studiu a inclus 70 de copii ce prezentau boala Crohn, care au fost trataţi comparativ, cu două scheme de tratament. Pacienţii din primul grup au fost trataţi 7 săptămiâni cu o doză zilnică de 9 mg budesonidă (în trei prize de 3 mg fiecare), urmată de o doză zilnică de 6 mg budesonidă (în două prize de 3 mg fiecare), încă trei săptămâni. În al doilea grup pacienţii au fost trataţi timp de 4 săptămâni cu o doză zilnică de 12 mg budesonidă (în trei prize de 3 mg fiecare și o priză de 3 mg) şi apoi câte trei săptămâni cu 9 mg budesonidă (în trei prize de 3 mg fiecare) și respectiv 6 mg budesonidă pe zi (în două prize de 3 mg fiecare).
Obiectivul de eficacitate principal a fost definit prin scăderea medie a PCDAI în săptămâna a 7-a. Au fost observate scăderi relevante de PCDAI în ambele grupuri de tratament. Scăderea a fost mai pronunţată în grupul al doilea, dar diferenţa dintre grupuri nu a atins semnificaţia statistică.

Obiectivele secundare de eficacitate au fost: îmbunătaţirea stării de sănătate (definită ca o scădere a PCDAI ≥ 10 puncte) a fost observată la 51,4% dintre pacienţii lotului 1 şi 74,3% dintre pacienţii lotului 2

(nesemnificativ statistic). Al doilea parametru secundar a fost remisiunea (PCDAI ≤ 12,5) care a apărut la 42,9% dintre pacienţii din primul grup faţă de 65,7% în al doilea grup.

Colită microscopică

Studii clinice privind inducerea remisiunii în colita colagenoasă
Eficacitatea și siguranța budesonidei pentru inducerea remisiunii în colita colagenoasă au fost evaluate în două studii prospective, în regim dublu-orb (DB), randomizate, controlate cu placebo, multicentrice, cu pacienți cu colită colagenoasă activă.
În cadrul unuia dintre studii, 30 pacienți au fost randomizați la tratamentul cu 9 mg de budesonidă pe zi, 25 pacienți la tratamentul cu 3 g de mesalazină pe zi și 37 pacienți la administrarea de placebo. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de rata pacienților în remisiune clinică, definită ca prezența a ≤ 3 scaune pe zi. Criteriul final primar a fost îndeplinit la 80% dintre pacienții tratați cu budesonidă, 44% dintre pacienții tratați cu mesalazină și 59,5% dintre pacienții din grupul cu placebo (budesonidă față de placebo = 0,072). Conform unei alte definiții a remisiunii clinice, care ține seama și de consistența scaunelor, adică o medie de < 3 scaune pe zi și o medie de < 1 scaun apos pe zi în ultimele 7 zile înainte de ultima administrare a medicamentului de studiu, la 80% dintre pacienții din grupul cu budesonidă, 32,0% dintre pacienții din grupul cu mesalazină și 37,8% dintre pacienții din grupul cu placebo s-a obținut remisiunea (budesonidă față de placebo: p < 0,0006). Budesonida a fost sigură și bine tolerată. Niciunul dintre evenimentele adverse din grupul cu budesonidă nu a fost considerat a fi asociat medicamentului.
În cadrul unui alt studiu, 14 pacienți au fost randomizați la tratament cu 9 mg de budesonidă pe zi, iar 14 pacienți au fost randomizați la administrarea de placebo. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de răspunsul clinic, definit drept o scădere până la ≤ 50% din activitatea bolii la momentul inițial, activitatea clinică a bolii find definită ca numărul de scaune în ultimele 7 zile. La 57,1% dintre pacienții din grupul cu budesonidă și 21,4% dintre pacienții din grupul cu cplacebo s-a obținut răspuns clinic (p = 0,05). Budesonida a fost sigură și bine tolerată. Nu au apărut reacții adverse grave la medicament în grupul cu budesonidă.

Studiu clinic privind menținerea remisiunii în colita colagenoasă
Eficacitatea și siguranța clinică a budesonidei în menținerea remisiunii în colita colagenoasă au fost evaluate în cadrul unui studiu prospectiv, în regim dublu-orb (DB), randomizat, controlat cu placebo, multicentric, cu pacienți cu colită colagenoasă inactivă.
Criteriul final primar a fost reprezentat de proporția de pacienți în remisiune clinică într-o perioadă de 52 săptămâni. Remisiunea a fost definită ca o medie de < 3 scaune/zi, dintre care o medie de < 1 scaun apos/zi în timpul săptămânii înainte de vizita finală și fără nicio recidivă pe parcursul unei perioade de 1 an. Recidiva a fost definită ca o medie de ≥ 3 scaune/zi, dintre care o medie de ≥ 1 scaun apos/zi în săptămâna anterioară.
În faza de tratament DB au fost randomizați 92 pacienți (44 budesonidă, 48 placebo), iar aceștia au luat o doză de medicație de studiu (setul complet de analiză, FAS). Dozele au fost reprezentate de 6 mg de budesonidă/zi alternând cu 3 mg de budesonidă/zi (corespunzător la o doză zilnică medie de 4,5 mg de budesonidă). În cadrul analizei finale, criteriul final primar a fost îndeplinit de semnificativ mai mulți pacienți din grupul cu budesonidă (61,4%) în comparație cu pacienții din grupul cu placebo (16,7%), demonstrând superioritatea budesonidei față de placebo (p < 0,001).

Studiu clinic privind inducerea remisiunii în colita limfocitară
Eficacitatea și siguranța clinică a budesonidei în menținerea remisiunii în colita limfocitară au fost evaluate în cadrul unui studiu prospectiv, în regim dublu-orb (DB), cu mascare dublă a formei farmaceutice, randomizat, controlat cu placebo, multicentric, cu pacienți cu colită limfocitară activă.
Criteriul final primar a fost reprezentat de rata remisiunii clinice, definită ca un maxim de 21 scaune, dintre care cel mult 6 scaune apoase în ultimele 7 zile înainte de ultima vizită. Au fost randomizați 57 pacienți (câte 19 pacienți în grupul cu budesonidă, grupul mesalazină și grupul cu placebo), iar aceștia au luat cel puțin o doză de medicație de studiu (budesonidă: 9 mg o dată pe zi; mesalazină: 3 g o dată pe zi). Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni.
În cadrul analizei de confirmare, criteriul final primar a fost îndeplinit de semnificativ mai mulți pacienți din grupul cu budesonidă (78,9%) în comparație cu pacienții din grupul cu placebo (42,1%), demonstrâmd superioritatea budesonidei față de placebo (p = 0,010). La 63,2% dintre pacienții din grupul cu mesalazină s-a obținut remisiunea (p = 0,097).

Hepatită autoimună

Studiu clinic la pacienţi adulţi cu hepatită autoimună
A fost efectuat un studiu statistic, dublu-orb, randomizat, multicentric pe un număr de 207 pacienţi, cu hepatită autoimună, fără ciroză hepatică. Un grup de 102 pacienţi au fost trataţi cu o doza iniţială zilnică de 9 mg budesonidă, cel puţin 6 luni, faţă de un grup de 105 pacienţi care au fost trataţi cu 40 mg de prednison. La normalizarea valorilor serice pentru testele biochimice, doza de budesonidă a fost redusă la 6 mg budesonidă zilnic. Pacienţii au primit, de asemenea, 1-2 mg /kgc azathioprină de-a lungul studiului. Obiectivul principal al studiului a fost completa normalizare a valorilor serice pentru testele biochimice (de exemplu niveluri normale serice pentru aspartat şi alanin-aminotransferaze), fără apariţia unor efecte secundare specifice glucocorticoizilor în timp de 6 luni. Aceste obiective au fost atinse la 47% dintre pacienţii trataţi cu budesonidă şi doar la 18% dintre pacienţii trataţi cu prednison (p< 0,001).
Un al doilea obiectiv al studiului a fost menţinerea valorilor serice normale pentru testele biochimice la 6 luni. Acest lucru s-a întâmplat la 60% dintre pacienţii trataţi cu budesonidă faţă de numai 39% pentru cei trataţi cu prednison (p= 0,001). La 72% dintre pacienţii trataţi cu budesonidă faţă de 47% dintre cei trataţi cu prednison nu au fost observate efecte adverse specifice glucocorticoizilor (p< 0,001). Scăderea medie a valorilor concentraţiilor serice de Ig G şi gama-globulină şi reducerea procentului de pacienţi cu valori crescute ale acestora nu a indicat nici o diferenţă între grupurile de tratament.
După încheierea fazei dublu-orb, a urmat o fază deschisă de tratament încă 6 luni la care au participat 176 de pacienţi. Aceştia au primit o doză zilnică de 6 mg budesonidă în combinaţie cu 1-2 mg/kgc de azathioprină. Rata pacienţilor la care s-au înregistrat scăderi ale valorilor serice pentru testele de laborator şi a pacienţilor la care aceste valori s-au normalizat (nesemnificativ statistic) a rămas totuşi mai mare la grupul de pacienţi trataţi iniţial cu budesonidă (60% rată de răspuns complet şi 68,2% valori serice scăzute ale testelor de laborator), faţă de grupul tratat iniţial cu prednison (49% răspuns complet şi 50,6% valori serice scăzute ale testelor de laborator), la sfârşitul fazei deschise.

Studiu clinic la pacienţi copii şi adolescenţi cu hepatită autoimună
Siguranţa şi eficacitatea budesonidei la 46 de pacienţi, copii şi adolescenţi (11 băieţi şi 35 fete) cu vârste cuprinse între 9 şi 18 ani, au fost studiate ca un subgrup de pacienţi în studiul clinic prezentat mai sus. 19 copii au fost trataţi cu budesonidă, iar grupul de control format din 27 pacienţi a primit prednison. Pentru inducerea remisiunii, grupul tratat cu budesonidă a primit doza zilnică de 9 mg budesonidă. După 6 luni în studiu, 42 de pacienţi, copii şi adolescenţi, au continuat pentru încă 6 luni tratamentul cu budesonidă, în cadrul unui studiu deschis. Rata de răspuns complet (definit prin normalizarea valorilor serice ale transaminazelor GOT şi GTP) şi lipsa efectelor secundare specifice glucocorticoizilor la pacienţii cu vârsta ≤18 ani a fost considerabil mai mic în comparaţie cu pacienţii adulţi. Nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă între grupurile de tratament. După ce au urmat tratamentul cu budesonidă pentru încă 6 luni, rata de copii si adolescenţi cu răspuns complet a fost uşor mai scăzută în comparaţie cu pacienţi adulţi, dar diferenţa între grupele de vârstă a fost mai mică. Nu a fost nicio diferenţa semnificativă în ceea ce priveşte rata de răspuns complet între cei trataţi iniţial cu prednison şi cei care au fost trataţi pe toata durata studiului numai cu budesonidă.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Datorită filmului special, gastro-rezistent, cu care sunt acoperite peletele conţinute în capsulele Budenofalk, absorbţia se produce cu o perioadă de latenţă de 2-3 ore. La voluntarii sănătoşi precum şi la pacienţii cu boală Crohn, valorile medii ale concentraţiei plasmatice maxime de budesonidă de aproximativ 1-2 ng/ml au fost determinate după aproape 5 ore după administrarea înainte de masă unei doze de 3 mg budesonidă (o capsulă Budenofalk). Eliberarea substanţei active este maximă în ileonul terminal şi cec, principalele zone afectate în boala Crohn.
La pacienţii cu ileostomă eliberarea budesonidei din capsulele Budenofalk este comparabilă cu cea observată la voluntarii sănătoşi sau la pacienţii cu boală Crohn iar aproximativ 30-40% din cantitatea eliberată de budesonidă a fost regăsită în punga de ileostomă. Aceasta arată că o cantitate considerabilă de budesonidă conţinută în capsulele Budenofalk va fi transportată în mod normal în colon.
Consumul concomitent de alimente poate întârzia tranzitul gastro-intestinal cu aproximativ 2-3 ore. În acest caz, perioada de latenţă este de aproximativ 4-6 ore, dar aceasta nu modifică viteza absorbţiei.

Distribuţie
Budesonida are un volum aparent de distribuţie mare (aproximativ 3 l/kg). Ea se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 85-90%.

Metabolizare
Budesonida suferă metabolizare hepatică intensă (aproximativ 90%) rezultând metaboliţi cu activitate scăzută de tip glucocorticoid. Activitatea de tip glucocorticoid a principalilor metaboliţi, 6β-hidroxibudesonidă şi 16α-hidroxiprednisolon, reprezintă mai puţin de 1% din cea a budesonidei.

Eliminare
Valoarea medie a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-4 ore. Biodisponibilitatea după administrare orală atât la voluntarii sănătoşi cât şi la pacienţii cu boală Crohn aflaţi în repaus alimentar este de aproximativ 9-13%. Clearance-ul budesonidei este de aproximativ 10-15 l/min.
Grupuri speciale de pacienţi

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

În funcţie de tipul si severitatea bolii hepatice, metabolizarea budesonidei prin intermediul CYP3A poate fi diminuată la aceşti pacienţi. Aşa cum a fost demonstrat in cazul pacienţilor cu hepatită autoimună, biodisponibilitatea sistemică poate fi crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Pe măsură ce se ameliorează funcţia hepatică, metabolizarea budesonidei se normalizează în consecinţă. Biodisponibilitatea sistemică a budesonidei este semnificativ mai crescută la pacienţii cu stadii tardive ale cirozei biliare primare (CBP stadiu IV) decât la cei aflaţi în stadiile incipiente ale bolii (CBP stadiu I/II); valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp au fost, în medie, de 3 ori mai mari după dozele repetate de câte 3 mg budesonidă administrate de 3 ori pe zi.

Populaţia pediatrică
Farmacocinetica budesonidei a fost evaluată într-un grup de 12 pacienţi cu vârste cuprinse între 5 şi 15 ani. După mai multe doze de budesonidă administrată (de trei ori pe zi câte 3 mg budesonidă timp de o săptămână) rata medie de eliminare în intervalul dintre doze a fost în jur de 7 ng h/ml şi C_{max} în jur de 2 ng/ml. Distribuţia unei singure doze orale de 3 mg de budesonidă la grupul de pacienţi copii şi adolescenţi a fost similară cu cea a adulţilor.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice din studiile de toxicitate după doză unică şi toxicitate după doze repetate (toxicitate subcronică şi cronică) efectuate cu budesonidă au demonstrat atrofia timusului şi a glandei suprarenale şi o reducere, în special, a numărului limfocitelor. Aceste efecte au fost mai puţin pronunţate sau de aceeaşi intensitate ca cele observate la alţi glucocorticosteroizi. Similar altor glucocorticosteroizi, şi în funcţie de doză şi durată, şi în funcţie de afecţiuni, aceste efecte steroidiene pot avea, de asemenea, relevanţă la om.

Budesonida nu a avut efecte mutagene într-un număr de teste efectuate *in vivo* şi *in vitro*.

În studiile de toxicitate după doze repetate efectuate cu budesonidă la şobolan a fost observat un număr uşor crescut de focare celulare hepatice bazofile, iarîn studiile de carcinogenitate a fost observată o incidenţă crescută a neoplasmelor hepatocelulare primare, astrocitoamelor (la masculii de şobolan) şi tumorilor mamare (la femelele de şobolan). Aceste tumori sunt determinate probabil de acţiunea specifică la nivelul receptorului steroidian,de creşterea metabolizării şi de efectele anabolizante hepatice, efecte care sunt, de asemenea, demonstrate în studiile efectuate la şobolan şi pentru alţi glucocorticosteroizi şi, prin urmare, ele reprezintă un efect de clasă la aceste specii. În cadrul studiilor clinice sau din raportările spontane nu au fost observate efecte similare ale budesonidei la om.
În general, datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. La animalele gestante, budesonida, similar altor glucocorticosteroizi a determinat anomalii ale dezvoltării fetuşilor. Relevanţa acestor rezultate la om nu a fost stabilită (vezi, de asemenea, pct. 4.6).

Substanța activă budesonidă demonstrează un risc de mediu pentru mediul acvatic, în special pentru pești.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulelor:

Sfere de zahăr (sucroză şi amidon de porumb)
Lactoză monohidrat
Povidonă K 25

Film:
Eudragit L
Eudragit S
Eudragit RS
Eudragit RL
Trietil citrat
Talc

Capsulă:
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Eritrozină (E 127)
Oxid de fer roşu (E 172)
Oxid de fer negru (E 172)
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 10 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 capsule cu pelete gastrorezistente.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5, 79108, Freiburg,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

6934/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.