

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Budenofalk 3 mg capsule cu pelete gastrorezistente

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

O capsulă conține budesonidă 3 mg

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 240 mg, lactoză monohidrat 12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă cu pelete gastrorezistente.

Capsule nr. 1, de culoare roz, conținând pelete rotunde de culoare albă.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

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

**4.2 Doze și mod de administrare**

Doze:

*Boala Crohn*

*Inducerea remisiunii*

Doza zilnică recomandată este de 3 capsule administrate o dată pe zi, dimineața sau o capsulă (conținând 3 mg budesonidă) administrată pe cale orală de 3 ori pe zi (dimineața, la prânz și 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).

*Menținerea 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 eficientă.

#### 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 (dimineața, la prânz și seară), corespunzător la o cantitate totală zilnică de 9 mg budesonidă.

#### Menținerea remisiunii

După obținerea remisiunii, doza zilnică recomandată este de o capsulă de 3 mg budesonidă de două ori pe zi (o capsulă dimineața și o capsulă seara), corespunzător la un total zilnic de 6 mg budesonidă.

Dacă valorile transaminazelor TGO și/sau TGP cresc pe durata tratamentului de menținere, 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 pacienții care tolerează azathioprina, tratamentul cu budesonidă pentru inducerea și menținerea remisiunii trebuie combinat cu aceasta.

#### Durata tratamentului

Pentru inducerea remisiunii o doză zilnică totală de 9 mg de budesonidă trebuie administrată până la obținerea rezultatului dorit. După aceea, pentru menținerea remisiunii se administrează o doză zilnică totală de 6 mg budesonidă. Tratamentul pentru menținerea remisiunii în hepatitele autoimune trebuie continuat cel puțin 24 de luni. Tratamentul poate fi terminat numai când valorile testelor biochimice se mențin constante și dacă la biopsia ficatului nu se evidențiază semne de inflamație.

#### 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 și adolescenți

##### Copii cu vârsta sub 12 ani

Budenofalk nu trebuie administrat la copiii mai mici de 12 ani, din cauza experienței clinice insuficiente și eventualei risc de creștere a inhibării funcției glandei suprarenale la această grupă de vârstă.

##### Pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani

Siguranța și eficacitatea Budenofalk 3 mg la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 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 și 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, înghițite întregi cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

### **4.3 Contraindicații**

Budenofalk nu trebuie utilizat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la budesonidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ciroză hepatică

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Budenofalk determină concentrații sistemice mai mici ale hormonilor steroizi decât terapia orală convențională cu glucocorticosteroizi. Trecerea de la alt tratament cu glucocorticosteroizi poate determina simptome legate de modificarea concentrațiilor sistemice de steroizi. Este necesară precauție la pacienții 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 afecțiune în care administrarea de glucocorticosteroizi poate provoca reacții adverse.

Acest medicament nu este potrivit (recomandat) pacienților cu boală Crohn localizată la nivelul tractului gastrointestinal superior. Deoarece acest medicament are predominant acțiune locală, este puțin probabil să fie eficace la pacienții care prezintă simptomele extraintestinale ale bolii (de exemplu cele care afectează pielea, ochii sau articulațiile).

Efectele sistemice ale glucocorticosteroizilor pot să apară, în special dacă sunt prescriși în doze mari și pe perioade prelungite. Astfel de efecte pot include sindromul Cushing iatrogen, supresia glandelor suprarenale, întârzierea creșterii, densitate minerală osoasă scăzută, cataractă, glaucom și o varietate largă de manifestări psihice/comportamentale (vezi pct. 4.8).

##### **Infecții:**

Suprimarea răspunsului inflamator și a funcției sistemului imunitar cresc susceptibilitatea la infecții și severitatea lor. Riscul agravării infecțiilor bacteriene, fungice, amoebice și virale în timpul tratamentului cu glucocorticosteroizi trebuie luat în considerare cu atenție. Tabloul clinic poate fi adesea atipic și infecțiile grave, cum sunt septicemia și tuberculoza pot fi mascate și, de aceea, pot atinge un stadiu avansat înainte de a fi diagnosticate.

##### **Varicela**

Varicela reprezintă un motiv de îngrijorare deosebită, deoarece această boală minoră în mod normal, poate fi letală la pacienții imunodeprimați. Pacienții fără antecedente certe de varicelă trebuie sfătuiți să evite contactul personal apropiat cu pacienții cu varicelă sau herpes zoster și, dacă sunt expuși, trebuie să se adreseze imediat medicului. Dacă pacientul este un copil, părinții trebuie să ia în considerare această recomandare de mai sus. La pacienții neimunizați expuși, care sunt tratați cu glucocorticosteroizi sistemici sau care au fost tratați 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 și poate fi necesară creșterea dozei.

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

##### **Vaccinuri:**

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților 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), reacții care au fost raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.

#### **Altele**

Budenofalk poate determina supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian reducând răspunsul la stres. În cazurile în care pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale sau altor situații de stres, se recomandă suplimentarea tratamentului cu un glucocorticoid cu efect sistemic.

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

Budenofalk conține zahăr și lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză și la galactoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, insuficiență a zaharazei-izomaltazei sau deficit total de lactază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

La pacienți cu hepatite autoimune, nivelul seric al transaminazelor ( GOT și 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 săptămâni, după aceea cel puțin o dată la trei luni.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Interacțiuni de ordin farmacodinamic**

##### *Glicozide cardiace*

Acțiunea glicozidelor poate fi potențată de deficitul de potasiu.

##### *Diuretice saluretice*

Excreția potasiului poate fi intensificată.

#### **Interacțiuni 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 reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Administrarea orală a unei doze de 200 mg ketoconazol administrat oral o dată pe zi, a crescut concentrațiile 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, concentrațiile plasmatice au crescut de aproximativ 3 ori. Deoarece nu există date suficiente pentru a furniza recomandări privind dozele, administrarea concomitentă trebuie evitată.

Alți inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt ritonavir, itraconazol claritromicină și sucul de grepfrut pot, de asemenea, să determine o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ale budesonidei. De aceea, administrarea concomitentă cu budesonidă trebuie evitată.

##### *Inductori ai izoenzimei CYP3A4*

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

##### *Substraturi ale izoenzimei CYP3A4*

Substanțele sau medicamentele care sunt metabolizate de izoenzima CYP3A4 pot fi în competiție cu budesonida. Administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrației plasmatice a budesonidei dacă substanța competitoră are o afinitate mai puternică pentru izoenzima CYP3A4 sau – dacă budesonida se leagă mai puternic la izoenzima CYP3A4 – concentrația plasmatică a substanței competitoră poate crește și poate fi necesară ajustarea dozei/reducerea dozei acestui medicament.

Au fost raportate concentrații plasmatice crescute și 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.

#### *Substanțe care leagă steroizi*

Teoretic, interacțiunile potențiale cu rezinele sintetice care leagă steroizi, cum este colestiramina și cu antiacidele nu pot fi excluse. Dacă sunt administrate în același timp cu Budenofalk, astfel de interacțiuni pot determina o reducere a efectului budesonidei. De aceea, aceste preparate nu trebuie administrate simultan, ci la cel puțin două ore diferență.

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și 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 inhalat 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 demonstrat efecte asupra fertilității.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

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

## **4.8 Reacții adverse**

Următoarele convenții de frecvență sunt utilizate în evaluarea reacțiilor adverse:

foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ )

frecvente: ( $\geq 1/100$  până la  $<1/10$ )

mai puțin frecvente: ( $\geq 1/1000$  până la  $<1/100$ )

rare: ( $\geq 1/10,000$  până la  $<1/1000$ )

foarte rare: ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

| <b>Clasificarea pe sisteme si organe</b>                        | <b>Frecventa conform conventiei MedDRA</b> | <b>Reacția adversă incriminată</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>                      | 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 roșie, acnee steroidă, tulburări ale secreției hormonului sexual (de exemplu amenoree, hirsutism, impotență) |
|                                                                 | Foarte rare                                | Întârzierea creșterii la copii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Tulburări oculare</i>                                        | Rare                                       | Glaucom, cataractă, vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Tulburări gastrointestinale</i>                              | Frecvente                                  | Dispepsie, durere abdominală                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                 | Mai puțin frecvente                        | Ulcer duodenal sau gastric                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                 | Rare                                       | Pancreatita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | Foarte rare                                | Constipație                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>                        | Frecvente                                  | Creșterea riscului de infecție                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | Frecvente                                  | Durere musculară și articulară, slăbiciune musculară și secuse, osteoporoză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | Rare                                       | Osteonecroză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                          | Frecvente                                  | Durere de cap                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Foarte rare                                | Pseudotumora cerebrală, inclusiv edem papilar la adolescenți                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Tulburări psihiatrice</i>                                    | Frecvente                                  | Depresie, iritabilitate, euforie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | Mai puțin frecvente                        | Hiperactivitate psihomotorie, anxietate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | Rare                                       | Agresivitate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>           | Frecvente                                  | Exantemul alergic, peteșii, întârzierea vindecării plăgii, dermatita de contact                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Rare                                       | Echimoză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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

Majoritatea reacțiilor 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 glucocorticosteroidele sistemice. Aceste reacții adverse depind de doza, de perioada de tratament, de tratamentul concomitent sau anterior cu alte glucocorticosteroide și de sensibilitatea individuală.

Studiile clinice au arătat că frecvența reacțiilor 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 reacții 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 și adolescenți într-un studiu clinic cu hepatită autoimună au arătat că reacțiile 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 reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

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

### Eficacitatea și siguranța clinică

#### *Boala Crohn*

##### Studiu clinic la pacienți adulți cu boala Crohn

Intr-un studiu randomizat, dublu-orb, dublu-dummy (cu mascarea formei farmaceutice) care a inclus pacienți ce prezentau forme ușoare sau moderate ale bolii Crohn ( $200 < \text{CDAI} < 400$ ) cu inflamarea ileonului terminal și/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 pacienți în remisie ( $\text{CDAI} < 150$ ) în săptămâna 8. În studiu au fost incluși în total 471 de pacienți (full analysis set, FAS), din care au fost 439 pacienți au finalizat tratamentul (per protocol (PP) analysis set). Nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri de tratament la începutul studiului. După efectuarea testelor finale de confirmare s-a constatat că procentul de pacienți în remisie a fost de 71,3% în grupul care a primit 9 mg în doză unică zilnică (9 mg OD) și 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 față de 3 mg TID, (PP) ( $p: 0,01975$ ). Nu au fost raportate reacții adverse grave.

##### Studii clinice la pacienți copii și adolescenți cu boala Crohn

Două studii randomizate, controlate au inclus pacienți cu vârstă cuprinsă între 8 și 19 ani ce prezentau forme ușoare sau moderate ale bolii Crohn ( $\text{PCDAI}$  [indicele activității BC pediatric] 12,5-40) cu inflamarea ileonului, ileocolonului sau inflamații izolate pe colon și cărora li s-a administrat Budenofalk 3 mg capsule.

Un total de 33 pacienți au fost tratați cu o doză zilnică de 9 mg budesonidă, fracționată 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 și 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, micșorând doza cu 5 mg pe săptămână). Remisiunea ( $\text{PCDAI} \leq 10$ ) a fost atinsă la 9 din 19 cazuri (47,3%) dintre pacienți, din grupul tratat cu budesonidă (în săptămâna 4 și 12) și 8/14 (57,1% în săptămâna 4) și 7/14 (50% în săptămâna 12) din grupul de pacienți tratați cu prednison.

Un al doilea studiu a inclus 70 de copii ce prezentau boala Crohn, care au fost tratați comparativ, cu două scheme de tratament. Pacienții din primul grup au fost tratați 7 săptămâni 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 pacienții au fost tratați 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) și 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 pronunțată în grupul al doilea, dar diferența dintre grupuri nu a atins semnificația statistică.

Obiectivele secundare de eficacitate au fost: îmbunătățirea stării de sănătate (definită ca o scădere a PCDAI  $\geq 10$  puncte) a fost observată la 51,4% dintre pacienții lotului 1 și 74,3% dintre pacienții lotului 2

(nesemnificativ statistic). Al doilea parametru secundar a fost remisiunea ( $\text{PCDAI} \leq 12,5$ ) care a apărut la 42,9% dintre pacienții din primul grup față 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  $\leq 3$  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  $\leq 50\%$  din activitatea bolii la momentul inițial, activitatea clinică a bolii fiind 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 placebo 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  $\geq 3$  scaune/zi, dintre care o medie de  $\geq 1$  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%), demonstrând superioritatea budesonidei față de placebo ( $p = 0,010$ ). La 63,2% dintre pacienții din grupul cu mesalazină s-a obținut remisiunea ( $p = 0,097$ ).

Studiu clinic la pacienți adulți cu hepatită autoimună

A fost efectuat un studiu statistic, dublu-orb, randomizat, multicentric pe un număr de 207 pacienți, cu hepatită autoimună, fără ciroză hepatică. Un grup de 102 pacienți au fost tratați cu o doză inițială zilnică de 9 mg budesonidă, cel puțin 6 luni, față de un grup de 105 pacienți care au fost tratați cu 40 mg de prednison. La normalizarea valorilor serice pentru testele biochimice, doza de budesonidă a fost redusă la 6 mg budesonidă zilnic. Pacienții 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 și alanin-aminotransferaze), fără apariția unor efecte secundare specifice glucocorticoizilor în timp de 6 luni. Aceste obiective au fost atinse la 47% dintre pacienții tratați cu budesonidă și doar la 18% dintre pacienții tratați cu prednison ( $p < 0,001$ ). Un al doilea obiectiv al studiului a fost menținerea valorilor serice normale pentru testele biochimice la 6 luni. Acest lucru s-a întâmplat la 60% dintre pacienții tratați cu budesonidă față de numai 39% pentru cei tratați cu prednison ( $p = 0,001$ ). La 72% dintre pacienții tratați cu budesonidă față de 47% dintre cei tratați cu prednison nu au fost observate efecte adverse specifice glucocorticoizilor ( $p < 0,001$ ). Scăderea medie a valorilor concentrațiilor serice de Ig G și gama-globulină și reducerea procentului de pacienți cu valori crescute ale acestora nu a indicat nici o diferență 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 pacienți. Aceștia au primit o doză zilnică de 6 mg budesonidă în combinație cu 1-2 mg/kgc de azathioprină. Rata pacienților la care s-au înregistrat scăderi ale valorilor serice pentru testele de laborator și a pacienților la care aceste valori s-au normalizat (nesemnificativ statistic) a rămas totuși mai mare la grupul de pacienți tratați inițial cu budesonidă (60% rată de răspuns complet și 68,2% valori serice scăzute ale testelor de laborator), față de grupul tratat inițial cu prednison (49% răspuns complet și 50,6% valori serice scăzute ale testelor de laborator), la sfârșitul fazei deschise.

Studiu clinic la pacienți copii și adolescenți cu hepatită autoimună

Siguranța și eficacitatea budesonidei la 46 de pacienți, copii și adolescenți (11 băieți și 35 fete) cu vârste cuprinse între 9 și 18 ani, au fost studiate ca un subgrup de pacienți în studiul clinic prezentat mai sus. 19 copii au fost tratați cu budesonidă, iar grupul de control format din 27 pacienți a primit prednison. Pentru inducerea remisiunii, grupul tratat cu budesonidă a primit doză zilnică de 9 mg budesonidă. După 6 luni în studiu, 42 de pacienți, copii și adolescenți, 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 și GTP) și lipsa efectelor secundare specifice glucocorticoizilor la pacienții cu vârsta  $\leq 18$  ani a fost considerabil mai mic în comparație cu pacienții adulți. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între grupurile de tratament. După ce au urmat tratamentul cu budesonidă pentru încă 6 luni, rata de copii și adolescenți cu răspuns complet a fost ușor mai scăzută în comparație cu pacienți adulți, dar diferența între grupele de vârstă a fost mai mică. Nu a fost nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de răspuns complet între cei tratați inițial cu prednison și cei care au fost tratați pe toata durata studiului numai cu budesonidă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

*Absorbție*

Datorită filmului special, gastro-rezistent, cu care sunt acoperite peletele conținute în capsulele Budenofalk, absorbția se produce cu o perioadă de latență de 2-3 ore. La voluntarii sănătoși precum și la pacienții cu boală Crohn, valorile medii ale concentrației plasmatică 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 substanței active este maximă în ileonul terminal și cec, principalele zone afectate în boala Crohn.

La pacienții cu ileostomă eliberarea budesonidei din capsulele Budenofalk este comparabilă cu cea observată la voluntarii sănătoși sau la pacienții cu boală Crohn iar aproximativ 30-40% din cantitatea eliberată de budesonidă a fost regăsită în punca de ileostomă. Aceasta arată că o cantitate considerabilă de budesonidă conținută 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 latență este de aproximativ 4-6 ore, dar aceasta nu modifică viteza absorbției.

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-4 ore.

Biodisponibilitatea după administrare orală atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu boală Crohn aflați în repaus alimentar este de aproximativ 9-13%. Clearance-ul budesonidei este de aproximativ 10-15 l/min.

### Grupuri speciale de pacienți

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

În funcție de tipul și severitatea bolii hepatice, metabolizarea budesonidei prin intermediul CYP3A poate fi diminuată la acești pacienți. Așa cum a fost demonstrat în cazul pacienților cu hepatită autoimună, biodisponibilitatea sistemică poate fi crescută la pacienții cu insuficiență hepatică. Pe măsură ce se ameliorează funcția hepatică, metabolizarea budesonidei se normalizează în consecință.

Biodisponibilitatea sistemică a budesonidei este semnificativ mai crescută la pacienții cu stadii tardive ale cirozei biliare primare (CBP stadiu IV) decât la cei aflați în stadiile incipiente ale bolii (CBP stadiu I/II); valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție 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.

#### Populația pediatrică

Farmacocinetica budesonidei a fost evaluată într-un grup de 12 pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 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 și  $C_{max}$  în jur de 2 ng/ml. Distribuția unei singure doze orale de 3 mg de budesonidă la grupul de pacienți copii și adolescenți a fost similară cu cea a adulților.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice din studiile de toxicitate după doză unică și toxicitate după doze repetate (toxicitate subcronică și cronică) efectuate cu budesonidă au demonstrat atrofia timusului și a glandei suprarenale și o reducere, în special, a numărului limfocitelor. Aceste efecte au fost mai puțin pronunțate sau de aceeași intensitate ca cele observate la alți glucocorticosteroizi. Similar altor glucocorticosteroizi, și în funcție de doză și durată, și în funcție de afecțiuni, aceste efecte steroidiene pot avea, de asemenea, relevanță la om.

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

În studiile de toxicitate după doze repetate efectuate cu budesonidă la șobolan a fost observat un număr ușor crescut de focare celulare hepatice bazofile, iar în studiile de carcinogenitate a fost observată o incidență crescută a neoplasmelor hepatocelulare primare, astrocitoamelor (la masculii de șobolan) și tumorilor mamare (la femelele de șobolan). Aceste tumori sunt determinate probabil de acțiunea specifică la nivelul receptorului steroidian, de creșterea metabolizării și de efectele anabolizante hepatice, efecte care sunt, de asemenea, demonstrate în studiile efectuate la șobolan și pentru alți glucocorticosteroizi și, 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 evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. La animalele gestante, budesonida, similar altor glucocorticosteroizi a determinat anomalii ale dezvoltării fetoșilor. Relevanța 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Conținutul capsulelor:

Sfere de zahăr (sucroză și 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 roșu (E 172)

Oxid de fer negru (E 172)

Laurilsulfat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

### **6.6 Precauții 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. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

DR. FALK PHARMA GmbH

Leinenweberstr. 5, 79108, Freiburg,

Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6934/2014/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.