

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Budenofalk 2 mg/doză spumă rectală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză de 1,2 g spumă conține budesonidă 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

O doză de Budenofalk 2 mg/doză spumă rectală conține propilenglicol 600,3 mg, alcool cetilic 8,4 mg și alcool cetostearilic 15,1 mg (componentă a cerii emulsifiante).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spumă rectală, flacon presurizat.

Spumă cu aspect cremos, compactă, de culoare albă până la alb pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

În tratamentul colitei ulcerative active, care este limitată la nivelul rectului și colonului sigmoid.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți (cu vârsta > 18 ani):

O doză de 2 mg budesonidă pe zi.

Copii și adolescenți:

Budenofalk 2 mg spumă rectală nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, din cauza experienței insuficiente la această grupă de vârstă.

Mod de administrare:

Budenofalk 2 mg spumă rectală poate fi aplicat dimineața sau seara.

Flaconul este mai întâi conectat la un aplicator și apoi agitat timp de aproximativ 15 secunde, înainte ca aplicatorul să fie introdus în rect, atât cât este confortabil. A se reține că doza este suficient de precisă numai când cupola pompei este ținută în jos, cât mai vertical posibil. Pentru administrarea unei doze de Budenofalk 2 mg spumă rectală, cupola pompei este împinsă în jos complet și apoi este eliberată foarte

încet. După utilizare, aplicatorul trebuie ținut în poziție timp de 10-15 secunde, înainte de a fi scos din rect.

Cele mai bune rezultate sunt obținute când intestinul este evacuat înainte de administrarea Budenofalk 2 mg spumă rectală.

Medicul curant stabilește durata utilizării. În general, un episod acut se ameliorează după 6-8 săptămâni. Budenofalk 2 mg spumă rectală nu trebuie utilizat după această perioadă.

4.3 Contraindicații

Budenofalk 2 mg spumă rectală nu trebuie utilizat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- ciroză hepatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Budenofalk 2 mg spumă rectală determină concentrații sistemice mai mici ale hormonilor steroizi decât terapia orală convențională cu glucocorticoizi cu acțiune sistemică. Trecerea de la alt tratament cu glucocorticoizi poate avea ca efect reapariția sau reinstalarea simptomelor 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 glucocorticoizi poate provoca reacții adverse.

Efectele sistemice ale glucocorticoizilor 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).

Infecție

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 glucocorticoizi 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 glucocorticoizi sistemici sau care au fost tratați sistemici 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 glucocorticoizi nu trebuie întreruptă și poate fi necesară creșterea dozei.

Rujeolă:

Pacienților cu imunitatea compromisă, expuși la rujeolă, atunci când este posibil, trebuie să li se administreze imunoglobulină normală, cât mai repede posibil după expunere.

Vaccinuri

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților care utilizează glucocorticosteroizi o lungă perioadă de timp. Răspunsul de formare a anticorpilor la alte vaccinuri poate fi diminuat.

Pacienți cu tulburări hepatice

Pe baza experienței la pacienții aflați în ultimul stadiu al colangitei biliare primitive (CBP) și cu ciroză hepatică, este de așteptat o biodisponibilitate sistemică crescută a budesonidei la toți pacienții cu insuficiență hepatică severă. Cu toate acestea, administrarea de budesonida în doze orale zilnice de 9 mg la pacienții cu afecțiune hepatică non-cirotică, a fost sigură și bine tolerată. Nu există nicio dovadă că este necesară o doză recomandată specifică pentru pacienții cu afecțiuni hepatice non-cirotice sau pentru cei a căror funcție hepatică este doar ușor afectată.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Altele

Glucocorticosteroizii pot produce supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, reducând răspunsul la stres. Dacă pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale sau altor situații de stres este recomandat tratamentul suplimentar cu un glucocorticosteroid cu efect sistemic.

Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține 600,3 mg propilenglicol per fiecare doză de Budenofalk spumă rectală. Propilenglicolul poate determina iritația pielii.

Alcoolul cetilic și alcoolul cetostearilic pot provoca reacții adverse localizate la nivelul pielii, (de exemplu dermatită de contact).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Glicozide cardiace

Acțiunea glicozidei poate fi potențată de către deficitul de potasiu.

Diuretice

Excreția potasiului poate fi accentuată.

Interacțiuni farmacocinetice

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 suc 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.

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 2 mg spumă rectală. Există date limitate privind efectele asupra sarcinii după administrarea orală a budesonidei la om. Deși datele privind utilizarea inhalatorie a budesonidei la un număr mare de sarcini expuse nu indică un reacții adverse, concentrația plasmatică maximă de budesonidă la om este de așteptat să fie mai mare în cazul tratamentului cu Budenofalk 2 mg spumă rectală comparativ cu administrarea inhalatorie de budesonidă. La animalele gestante, budesonida, similar altor glucocorticosteroizi a demonstrat că produce anomalii ale dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3). Relevanța acestor constatări la om nu a fost stabilită.

Alăptarea

Budesonida se elimină în laptele matern (sunt disponibile date privind eliminarea după utilizarea pe cale inhalatorie). Cu toate acestea, după utilizarea Budenofalk 2 mg spumă rectală la dozele terapeutice, sunt anticipate efecte minore la copilul alăptat. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu budesonidă ținând cont de beneficiul alăptării copilului și de beneficiul tratamentului mamei.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul budesonidei asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea nu a fost afectată după tratamentul cu budesonidă (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se face pe baza următoarei convenții privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare, ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	<u>Frecvență conform convenției MedDRA</u>	<u>Reacție adversă</u>
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	frecvente	sindrom Cushing: față în lună plină, obezitate tronculară, reducere a toleranței la glucoză, diabet zaharat, hipertensiune arterială, retenție de sodiu cu formare de edeme, excreție crescută a potasiului, inactivitate sau atrofie a corticosuprarenalei, stria rubra (vergeturi roșii), acnee steroidiană, tulburări ale secreției hormonilor sexuali (de exemplu, amenoree, hirsutism, impotență).
	foarte rare	întârziere a creșterii la copil
<u>Tulburări oculare</u>	rare	glaucom, cataractă, vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	frecvente	Dispepsie
	mai puțin frecvente	ulcer gastric sau duodenal
	rare	pancreatită
	foarte rare	constipație
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	frecvente	creșterea riscului de apariție a infecțiilor
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	frecvente	durere musculară și articulară, slăbiciune musculară, contractură musculară, osteoporoză
	rare	osteonecroză
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	frecvente	cefalee
	foarte rare	pseudotumori cerebrale, inclusiv cu edem papilar la adolescenți
<u>Tulburări psihice</u>	frecvente	depresie, iritabilitate, euforie
	mai puțin frecvente	hiperactivitate psihomotorie, anxietate
	rare	agresivitate
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	frecvente	exantem alergic, peteșii, întârziere a cicatrizării rănilor, dermatită de contact
	rare	echimoze

Aparate, sisteme și organe	<u>Frecvență conform convenției MedDRA</u>	<u>Reacție adversă</u>
<i><u>Tulburări vasculare</u></i>	foarte rare	risc crescut de tromboză, vasculită (sindrom de întrerupere după tratamentul de lungă durată)
<i><u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u></i>	frecvente	Durere și senzație de arsură în rect
	foarte rare	oboseală, stare generală de rău

În plus, următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate cu Budenofalk 2 mg spumă rectală (frecvență: mai puțin frecvente): creșterea poftei de mâncare, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, leucocitoză, greață, dureri abdominale, flatulență, parestezii în regiunea abdominală, fisură anală, stomatită aftoasă, nevoia frecventă de defecare, sângerare rectală, creșterea transaminazelor (GOT, GPT), creșterea parametrilor de colestază (GGT, AP), creșterea amilazei, schimbarea nivelului de cortizol, infecții ale tractului urinar, amețeli, tulburări ale simțului olfactiv, insomnie, transpirație crescută, astenie, creșterea greutății corporale.

Majoritatea reacțiilor adverse menționate în acest RCP sunt de așteptat, de asemenea, pentru tratamentul cu alți glucocorticosteroizi.

Ocazional, pot să apară reacții adverse tipice glucocorticosteroizilor sistemici. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză, durata tratamentului, administrarea concomitentă sau anterioară a altor glucocorticosteroizi și de sensibilitatea individuală.

Unele dintre reacțiilor adverse au fost raportate după utilizarea îndelungată a budesonidei.

Din cauza acțiunii sale locale, riscul reacțiilor adverse la Budenofalk 2 mg spumă rectală este în general mai mică decât în cazul administrării orale a glucocorticosteroizi cu acțiune sistemică.

O exacerbare sau reapariția manifestărilor extraintestinale (în special, afectarea pielii și articulațiilor) poate apare la trecerea unui pacient de la tratamentul cu glucocorticosteroizi cu acțiune sistemică la budesonidă cu acțiune locală.

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu se cunosc cazuri de supradozaj cu budesonidă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul exact de acțiune al budesonidei în tratamentul colitei ulcerative/procto-sigmoiditei nu este pe deplin înțeles. Datele obținute din studiile de farmacologie clinică și din studiile clinice controlate arată că modul de acțiune al budesonidei este bazat predominant pe acțiunea locală la nivelul intestinului. Budesonida este un glucocorticosteroid cu efect antiinflamator local mare. Administrarea rectală a unei doze de budesonidă 2 mg nu determină, practic, o supresie a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Budenofalk 2 mg spumă rectală a fost investigat până la o doză zilnică de budesonidă 4 mg și nu a demonstrat nicio influență asupra concentrației plasmatice a cortizolului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, biodisponibilitatea sistemică a budesonidei este de aproximativ 10%. După administrarea rectală, ariile de sub curbele concentrației plasmatice în funcție de timp sunt de aproximativ 1,5 ori mai mari decât la evaluările anterioare, luându-se în considerare administrarea orală a unei doze echivalente de budesonidă. Concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute în medie la 2-3 ore după administrarea Budenofalk 2 mg spumă rectală.

Distribuție

Budesonida are un volum de distribuție mare (aproximativ 3 l/kg). Legarea de proteinele plasmatice este în medie de 85-90%.

Metabolizare

Budesonida este metabolizată extensiv la nivel hepatic (aproximativ 90%) rezultând metaboliți cu activitate glucocorticosteroidă mică. Activitatea glucocorticosteroidă a principalilor metaboliți, 6β-hidroxibudesonidă și 16α-hidroxiprednisolonă 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. Clearance-ul mediu pentru budesonidă, determinat prin metode cromatografice HPLC, este de aproximativ 10-15 l/min.

Distribuție

La pacienții cu colită ulcerativă, investigația scintigrafică după administrarea de Budenofalk 2 mg spumă rectală marcat cu tecnețiu a demonstrat că spuma se distribuie de-a lungul întregului sigmoid.

Grupe speciale de pacienți (cu tulburări hepatice)

În funcție de tipul și severitatea tulburărilor hepatice, metabolizarea budesonidei poate fi scăzută.

5.3 Date preclinice de siguranță

Investigațiile preclinice efectuate la câini au demonstrat că Budenofalk 2 mg spumă rectală este bine tolerat local.

Datele preclinice din studiile de toxicitate acută, 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 cea observată la alți glucocorticosteroizi. Aceste efecte steroidiene pot avea, de asemenea, relevanță la om.

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

În studiile cronice 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 hepatice și a efectelor anabolizante, efecte care sunt demonstrate și în studiile efectuate la șobolan pentru alți glucocorticosteroizi și, prin urmare ele reprezintă un efect de clasă. La om, nu au fost observate niciodată efecte similare ale budesonidei, nici în studiile clinice și nici din raportările spontane.

În general, datele preclinice 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 fetale, dar relevanța acestora la om nu a fost stabilită (vezi, de asemenea, pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool cetilic
Acid citric monohidrat
Edetat disodic
Ceară emulsifiantă
Macrogol stearil eter
Propilenglicol
Apă purificată

Gaz propulsor:

n-Butan
Izobutan
Propan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere: 4 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se păstra la frigider sau congelă.

Acesta este un flacon presurizat, care conține un propulsor inflamabil.

A nu se expune la o temperatură mai mare de 50°C, a se proteja de lumina solară directă. A nu se perfora sau introduce în foc flaconul, chiar dacă este gol.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din aluminiu presurizat cu valvă dozatoare, disponibil împreună cu 14 aplicatoare din PVC lubrificate cu vaselină albă și parafină lichidă pentru administrarea spumei și 14 pungi din plastic pentru eliminarea igienică a aplicatoarelor.

Mărimi de ambalaj

Cutie cu un flacon din Al, presurizat, prevăzut cu valvă dozatoare, conținând 14 doze a câte 1,2 g spumă rectală, 14 aplicatoare din PVC lubrificate și 14 pungi din plastic

Cutie cu 2 flacoane din Al, presurizate, prevăzute cu valvă dozatoare, conținând 2x14 doze a câte 1,2 g spumă rectală, 2x14 aplicatoare din PVC lubrificate și 2x14 pungi din plastic

Ambalaj spitalicesc cu un flacon din Al, presurizat, prevăzut cu valvă dozatoare, conținând 14 doze a câte 1,2 g spumă rectală, 14 aplicatoare din PVC lubrificate și 14 pungi din plastic

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5237/2012/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023