

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Budenofalk 3 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje budesonidum 3 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 240 mg sacharosy a 12 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdé tobolky

Popis přípravku: růžové tvrdé želatinové neprůhledné tobolky, uvnitř bílé kulaté pelety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Crohnova nemoc
Navození remise u pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou Crohnovy nemoci postihující ileum a/nebo colon ascendens
- Mikroskopická kolitida
- Autoimunitní hepatitida

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Crohnova nemoc

Navození remise

Doporučená denní dávka je 3 tobolky jednou denně ráno nebo 1 tobolka (obsahující 3 mg budesonidu) 3krát denně (ráno, v poledne a večer) odpovídající celkové denní dávce 9 mg budesonidu, pokud je toto pro pacienta vhodnější.

Trvání léčby

Trvání léčby u aktivní Crohnovy nemoci má být omezeno na 8 týdnů.

Mikroskopická kolitida

Navození remise

Doporučovaná dávka je 3 tobolky jednou denně ráno (dávka odpovídající 9 mg budesonidu).

Udržení remise

Udržovací léčba má být zahájena pouze u pacientů s často recidivujícími příznaky mikroskopické kolitidy po úspěšné indukční léčbě. Podle individuálních potřeb pacienta lze aplikovat dávkovací režim dvě tobolky jednou denně ráno (6 mg budesonidu) nebo dvě tobolky jednou denně ráno střídavě s jednou tobolkou jednou denně ráno (což odpovídá průměrné denní dávce 4,5 mg budesonidu). Je třeba použít nejnižší účinnou dávku.

Trvání léčby

Trvání léčby u aktivní mikroskopické kolitidy má být omezeno na 8 týdnů.

U udržovací léčby je třeba k posouzení, zda je pokračování léčby stále nutné, pravidelně vyhodnocovat její účinek, a to nejpozději 12 měsíců po zahájení udržovací léčby. Udržovací léčba má být prodloužena na dobu delší než 12 měsíců pouze v případě, že u pacienta přínosy léčby převažují nad jejími riziky.

Autoimunitní hepatitida

Navození remise

Pro navození remise (tj. normalizace zvýšených laboratorních parametrů) je doporučená denní dávka 1 tobolka (obsahující 3 mg budesonidu) 3krát denně (ráno, v poledne a večer: odpovídá celkové denní dávce 9 mg budesonidu).

Udržení remise

Po dosažení remise je doporučená denní dávka 1 tobolka (obsahující 3 mg budesonidu) 2krát denně (1 tobolka ráno a jedna tobolka večer: odpovídá celkové denní dávce 6 mg budesonidu).

Pokud dojde během remise ke zvýšení hodnot aminotransferáz ALT a/nebo AST, má být dávka zvýšena na 3 tobolky denně (odpovídá celodenní dávce 9 mg budesonidu), jak je uvedeno u fáze navození remise.

U pacientů tolerujících azathioprin má být léčba budesonidem ve stadiu navození a udržení remise kombinována s azathioprinem.

Trvání léčby

Pro navození remise má být podávána celková denní dávka 9 mg do dosažení remise, poté pro udržovací stadium remise celková denní dávka 6 mg budesonidu. Léčba k udržení remise autoimunitní hepatitidy má trvat alespoň 24 měsíců. Může být ukončena pouze tehdy, pokud jsou trvale dosaženy normální hodnoty laboratorních parametrů a jestliže při jaterní biopsii nejsou nalezeny známky zánětu.

Ukončení léčby

Podávání přípravku nemá být ukončeno náhle. Doporučuje se pomalé vysazování s postupně se snižujícími dávkami a postupné snižování dávky v průběhu 2 týdnů.

Pediatrická populace

Děti ve věku do 12 let

Budenofalk nemají užívat děti do 12 let vzhledem k nedostatečným zkušenostem a možnému zvýšenému riziku adrenokortikální suprese u této věkové skupiny.

Dospívající pacienti ve věku od 12 do 18 let

Bezpečnost a účinnost Budenofalku u dospívajících ve věku 12 až 18 let nebyla ještě zhodnocena. Současná dostupná data u dospívajících (12 až 18 let) s Crohnovou nemocí nebo autoimunitní hepatitidou jsou uvedena v bodě 4.8 a 5.1, ale nelze uvést doporučené dávkování.

Způsob podání

Tobolky s obsahem enterosolventních granulí se užívají nerozkousané, vždy přibližně půl hodiny před jídlem, polykají se s dostatečným množstvím tekutiny (např. se sklenicí vody).

4.3 Kontraindikace

Budenofalk se nesmí užívat u pacientů s

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- jaterní cirhózou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě Budenofalkem je dosahováno nižších systémových hladin glukokortikoidů než při konvenční perorální léčbě glukokortikoidy. Převádění pacientů z jiné formy terapie glukokortikoidy může vyvolat příznaky související se změnami hladin glukokortikoidů.

Zvláštní opatření je třeba u nemocných s tuberkulózou, hypertenzí, diabetem mellitem, osteoporózou, žaludečním nebo duodenálním vředem, glaukomem, kataraktou nebo výskytem diabetu nebo glaukomu v rodinné anamnéze nebo s jinými stavy, při kterých mohou glukokortikoidy způsobit nežádoucí účinky.

Tento přípravek není vhodný pro pacienty trpící Crohnovou nemocí horní části zažívacího traktu.

Vzhledem k převažujícímu lokálnímu působení přípravku nelze u pacientů s extraintestinálními příznaky (např. oči, kůže, klouby) očekávat příznivé účinky.

Systémový účinek glukokortikoidů se může objevit zvláště při předepsaných vysokých dávkách a dlouhodobé terapii. Tyto účinky mohou zahrnovat Cushingův syndrom, supresi kůry nadledvin, zpomalený růst, řídnutí kostí, kataraktu, glaukom a širokou škálu poruch chování (viz bod 4.8).

Infekce

Potlačení zánětu a ovlivnění imunitních funkcí zvyšuje vnímavost organismu vůči infekcím a jejich závažnost. Při léčbě glukokortikoidy má být pečlivě zváženo riziko zhoršení bakteriálních, plísňových, amébových a virových infekcí. Klinická manifestace jejich průběhu může být atypická a závažná onemocnění jako septikemie nebo tuberkulóza mohou být maskována a mohou dospět do pokročilého stadia, aniž by byla včas rozpoznána.

Varicella

Zvláštní pozornost zasluhuje onemocnění varicellou, protože toto normálně nezávažné onemocnění může být fatální u imunodeficitních pacientů. Pacienti, kteří v minulosti neprodělali varicellu, mají být upozorněni, aby se vyvarovali úzkého osobního kontaktu s osobami nemocnými varicellou nebo herpes zoster, a v případě expozice musí vyhledat urgentní lékařskou péči. Pokud se jedná o dítě, musí být na tuto skutečnost rodiče upozorněni. Pasivní imunizace imunoglobulinem varicelly (VZIG) je indikována u všech exponovaných pacientů, kteří užívají systémové glukokortikoidy nebo kteří je užívali během posledních 3 měsíců. Tato imunizace má být provedena nejpozději do 10 dnů po kontaktu s onemocněním. Pokud pacient onemocní varicellou, vyžaduje okamžitou specializovanou léčbu. Léčba glukokortikoidy nemá být přerušena a jejich dávka má být naopak zvýšena.

Spalničky

Pacienti se sníženou imunitou, kteří přišli do kontaktu se spalničkami, mají co nejdříve, pokud je to možné, dostat imunoglobulin.

Očkování

Živé vakcíny nemají být podávány pacientům, kteří dlouhodobě užívají glukokortikoidy. Tvorba protilátek po podání jiných vakcín může být snížena.

Porucha funkce jater

Na základě zkušeností s pacienty s pokročilým stupněm primární biliární cholangitidy (PBC) s jaterní cirhózou je předpokládána zvýšená biologická dostupnost budesonidu u všech pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Nicméně u pacientů s jaterním onemocněním bez jaterní cirhózy byl budesonid při dávkách 9 mg denně bezpečný a dobře tolerován. Není žádný důkaz o nezbytnosti doporučení specifického dávkování u pacientů s jaterními chorobami bez cirhózy nebo jen s lehce sníženými jaterními funkcemi.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Ostatní

Glukokortikoidy mohou vyvolat supresi osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA) a snížit tak odpověď na stres. Proto u pacientů, kteří jsou podrobeni chirurgickému výkonu nebo jsou vystaveni jinému stresu, je doporučována doplňková léčba systémovými glukokortikoidy.

Pacienti léčení budesonidem nemají být současně léčeni ketokonazolem nebo jinými CYP3A4 inhibitory (viz bod 4.5).

Budenofalk obsahuje laktosu a sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy nebo fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy, sacharázo-izomaltázovou deficiencí nebo úplným nedostatkem laktázy nemají tento přípravek užívat.

U pacientů s autoimunitní hepatitidou mají být pravidelně sledovány sérové hladiny aminotransferáz (ALT, AST), aby se adekvátně upravilo dávkování. Během prvního měsíce léčby mají být kontrolovány každé 2 týdny, poté alespoň každé 3 měsíce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Srdeční glykosidy

Účinky glykosidů mohou být potencovány deficiencí draslíku.

Diuretika

Může být zvýšeno vylučování draslíku.

Farmakokinetické interakce

Cytochrom P450

– Inhibitory CYP3A4

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Ketokonazol 200 mg jednou denně perorálně zvyšuje při současném podávání plazmatickou koncentraci budesonidu (jednotlivá dávka 3 mg) přibližně 6x. Pokud byl ketokonazol podáván v intervalu 12 hodin po budesonidu, koncentrace se zvýšila přibližně 3x. Vzhledem k nedostatečným údajům o doporučených dávkách nemá být tato kombinace podávána.

- Ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je ritonavir, itraconazol, klarithromycin a grapefruitový džus, také pravděpodobně způsobují výrazně zvýšené plazmatické koncentrace budesonidu. Proto je třeba se vyvarovat souběžného podávání těchto látek s budesonidem.

– Induktory CYP3A4

Látky nebo léky, jako jsou karbamazepin a rifampicin, které indukují CYP3A4, mohou snižovat jak systémovou, tak i lokální aktivitu budesonidu ve střevní sliznici. Proto je nezbytné nutně upravit dávkování budesonidu.

- Látky nebo léky, které jsou metabolizovány CYP3A4
U látek nebo léků, které jsou metabolizovány CYP3A4, může dojít ke kompetici s budesonidem. To může vést ke zvýšení plazmatických hladin budesonidu, pokud kompetitor má silnější afinitu k CYP3A4 nebo pokud je budesonid vázán silněji na CYP3A4, dojde ke zvýšení plazmatických hladin kompetitorů a je nutno upravit jejich dávkování.

Zvýšené plazmatické koncentrace a silnější účinek glukokortikoidů byl zaznamenán u žen, které současně užívaly estrogeny nebo perorální antikoncepční přípravky, ale ne při užívání nižších dávek kombinovaných antikoncepčních přípravků.

Cimetidin v doporučených dávkách v kombinaci s budesonidem má slabý, ale nevýznamný účinek na farmakokinetiku budesonidu. Podávání s omeprazolem ke změnám farmakokinetiky budesonidu nevede.

Steroidy vázající sloučeniny

Teoreticky nelze vyloučit možnou interakci se syntetickými pryskyřicemi vázajícími steroidy, jako je kolestyramin, a s antacidy. Pokud jsou tyto přípravky podávány ve stejnou dobu jako Budenofalk, pak může dojít ke snížení účinku budesonidu. Proto tyto přípravky nemají být podávány současně, ale s odstupem alespoň 2 hodin.

Vzhledem k tomu, že funkce kůry nadledvin může být při léčbě budesonidem potlačena, může ACTH stimulační test k diagnóze hypofyzární insuficience vykazovat falešné výsledky (nízké hodnoty).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek nemá být během těhotenství užíván, pokud pro to nejsou závažné důvody.

U žen je známo jen málo údajů o vlivu budesonidu na těhotenství po jeho perorálním podání. Ačkoli údaje o použití inhalačního budesonidu u velkého množství těhotných žen neprokazují žádné nežádoucí účinky, maximální plazmatická koncentrace budesonidu po podání přípravku Budenofalk ve srovnání s inhalačně podávaným budesonidem se očekává vyšší. U březích zvířat budesonid, tak jako ostatní glukokortikoidy, způsobil abnormality při fetálním vývoji (viz bod 5.3). Závažnost těchto nálezů pro člověka nebyla dosud stanovena.

Kojení

Budesonid se vylučuje do mateřského mléka (jsou k dispozici údaje o vylučování budesonidu po inhalačním podání).

Nicméně se očekává pouze malý vliv na kojené dítě při podávání terapeutické dávky přípravku Budenofalk. Rozhodnutí o přerušení kojení nebo léčby budesonidem musí být stanoveno s ohledem na přínos kojení pro dítě či přínos terapie pro matku.

Fertilita

Nejsou žádné údaje o vlivu budesonidu na fertilitu u žen. Při studiích neměla léčba budesonidem žádný vliv na fertilitu u zvířat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků jsou stanoveny podle následující konvence:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné (< 1/10 000)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Vyjadřování frekvence podle MedDRA	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Cushingův syndrom: měsícovitý obličej, obezita trupu, snížená tolerance glukózy, diabetes mellitus, hypertenze, retence sodíku s edémy, zvýšené vylučování draslíku, snížená funkce až atrofie kůry nadledvin, červené strie, steroidní akné, porucha sekrece pohlavních hormonů (např. amenorea, hirsutismus, impotence)
	Velmi vzácné	zpomalení růstu u dětí
Poruchy oka	Vzácné	glaukom, katarakta, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Časté	dyspepsie, bolest břicha
	Méně časté	duodenální nebo žaludeční vřed
	Vzácné	pankreatitida
	Velmi vzácné	zácpa
Poruchy imunitního systému	Časté	zvýšené riziko infekcí
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	bolest svalů a kloubů, svalová slabost a fascikulace, osteoporóza
	Vzácné	osteonekróza
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy
	Velmi vzácné	pseudotumor cerebri včetně otoku papily u dospívajících
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese, podrážděnost, euforie
	Méně časté	psychomotorická hyperaktivita, úzkost
	Vzácné	agrese
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	alergický exantém, petechie, zpomalené hojení ran, kontaktní dermatitida
	Vzácné	ekchymóza
Cévní poruchy	Velmi vzácné	zvýšené riziko trombózy, vaskulitida (abstinenční syndrom po dlouhodobé léčbě)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	únava, malátnost

Většinu nežádoucích účinků zmíněných v tomto souhrnu údajů o přípravku lze též očekávat při léčbě jinými glukokortikoidy.

Občas se mohou vyskytnout nežádoucí účinky typické pro systémové glukokortikoidy. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, délce léčby, současné nebo předchozí léčbě jinými glukokortikoidy a individuální citlivosti pacienta.

Klinické studie ukázaly, že frekvence výskytu nežádoucích účinků způsobených glukokortikoidy je nižší u perorálně podávaného Budenofalku než při perorální léčbě ekvivalentními dávkami prednisolonu.

Při převodu pacienta ze systémových glukokortikoidů na lokálně působící budesonid může dojít k exacerbaci extraintestinálních manifestací (především postižení kůže a kloubů).

Nežádoucí účinky u pediatrické populace během klinických studií:

Crohnova nemoc

V klinických studiích s Budenofalkem u 82 pediatrických pacientů s Crohnovou nemocí byly nejčastějšími nežádoucími účinky kortikoadrenální suprese a bolesti hlavy. Byly hlášeny vedlejší účinky typické pro glukokortikoidy, a také ostatní vzácné reakce, jako je závrať, nauzea, zvracení nebo hyperakuze (viz také bod 5.1).

Autoimunitní hepatitida

Data o bezpečnosti získaná z klinické studie s podskupinou celkem 42 dětí s autoimunitní hepatitidou ukázala, že hlášené vedlejší účinky se nelišily a ani se neobjevovaly častěji ve srovnání s dospělou populací této studii (viz také bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Do současné doby nejsou známy případy předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy působící lokálně
ATC kód: A07EA06

Přesný mechanismus účinku budesonidu v léčbě Crohnovy nemoci není dosud plně objasněn. Výsledky klinických farmakologických studií a dalších kontrolovaných klinických studií jasně ukazují, že účinek budesonidu je založen především na místním působení ve střevě. Budesonid je glukokortikoid se silným lokálním protizánětlivým účinkem.

V dávkách ekvivalentních systémovým glukokortikoidům budesonid ovlivňuje osu hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin a markery zánětu významně menší mírou. Budenofalk vykazuje vliv na plazmatické hladiny kortisolu, který je závislý na dávce a který je při doporučeném dávkování 9 mg budesonidu denně významně nižší než při použití ekvivalentních dávek systémových glukokortikoidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Crohnova nemoc

Klinické studie u dospělých pacientů s Crohnovou nemocí

V randomizované, dvojité zaslepené, dvojité maskované studii s placebem u pacientů s mírnou až středně těžkou formou Crohnovy nemoci ($200 < \text{CDAI} < 400$) postihující terminální ileum a/nebo colon ascendens byla účinnost dávky 9 mg budesonidu v jedné dávce (9 mg OD (jednou denně)) porovnávána s léčbou dávkou 3 mg budesonidu třikrát denně (3 mg TID (třikrát denně)). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento pacientů v remisi ($\text{CDAI} < 150$) po 8 týdnech. Celkem bylo do studie zařazeno 471 pacientů (full analysis set, FAS), 439 pacientů bylo ve skupině sledované podle protokolu (PP analysis set). Nebyly žádné významné rozdíly v základních charakteristikách obou skupin. Při potvrzující analýze bylo ve skupině s 9 mg budesonidu (9 mg OD) v remisi 71,3 % pacientů a ve skupině s 3 mg budesonidu (3 mg TID) 75,1 % pacientů (PP) ($p = 0,01975$), což ukázalo srovnatelnou účinnost 9 mg budesonidu (9 mg OD) oproti 3 mg budesonidu (3 mg TID).

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

Klinické studie u pediatrických pacientů s Crohnovou nemocí

Dvě randomizované, kontrolované studie s Budenofalkem zahrnovaly pacienty ve věku 8 až 19 let s mírnou až středně těžkou aktivní formou Crohnovy nemoci (PCDAI /pediatrický CD index aktivity/ 12,5–40) se zánětem v ileální oblasti, ileokolické nebo izolovaně v kolon.

V první studii bylo celkem 33 pacientů léčeno buď 9 mg budesonidu za den (3 mg TID) po dobu 8 týdnů, následně 6 mg budesonidu denně během dalšího týdne (9.) a 3 mg budesonidu denně během dalšího týdne (10.) nebo prednisonem (40 mg denně po dobu 2 týdnů, dále postupně snižovanou dávkou o 5 mg týdně až k úplnému vysazení). Remise ($\text{PCDAI} \leq 10$) bylo dosaženo v 9 případech z 19 (47,3 %) u skupiny léčené budesonidem (ve 4. a 12. týdnu), v 8 ze 14 případů (57,1 % ve 4. týdnu) a v 7 ze 14 případů (50 % ve 12. týdnu) u skupiny léčené prednisonem.

Druhá studie zahrnovala 70 dětí s Crohnovou nemocí, srovnávala dvě dávkovací schémata budesonidu: pacienti ve skupině 1 byli léčeni dávkou 9 mg budesonidu denně (3 mg TID) po dobu 7 týdnů a následně dávkou 6 mg budesonidu denně (3 mg BID (2krát denně)) během dalších 3 týdnů. Ve skupině 2 byli pacienti léčeni dávkou 12 mg budesonidu denně (3 mg TID a 3 mg OD) po dobu 4 týdnů a poté 3 týdny dávkou 9 mg budesonidu denně (3 mg TID) a 6 mg budesonidu denně (3 mg BID). Průměrný pokles PCDAI v 7. týdnu byl definován jako primární cílový parametr účinnosti. Tento pokles byl významný u obou skupin. Pokles byl výraznější u skupiny 2, ale rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný. Sekundární cílový parametr: zlepšení (definovaný jako pokles $\text{PCDAI} \geq 10$ bodů) byl pozorován u 51,4 % pacientů ze skupiny 1 a u 74,3 % pacientů ze skupiny 2 (statisticky nevýznamný); remise ($\text{PCDAI} \leq 12,5$) nastala u 42,9 % pacientů ze skupiny 1 oproti 65,7 % ze skupiny 2 (statisticky nevýznamné).

Mikroskopická kolitida

Klinické studie navození remise u kolagenní kolitidy

Účinnost a bezpečnost budesonidu při navození remise u kolagenní kolitidy byla hodnocena ve dvou prospektivních, dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u pacientů s aktivní kolagenní kolitidou.

V jedné studii bylo 30 pacientů randomizováno k léčbě 9 mg budesonidu denně, 25 pacientů k léčbě 3 g mesalazinu denně a 37 pacientů k podávání placeba. Primární proměnnou účinnosti byl počet pacientů v klinické remisi, definovaný jako ≤ 3 stolice denně. Primárního cílového parametru dosáhlo 80 % pacientů léčených budesonidem, 44 % pacientů léčených mesalazinem a 59,5 % pacientů ve skupině s placebem (budesonid vs. placebo $p = 0,072$). Na základě jiné definice klinické remise, která bere v úvahu také konzistenci stolice, tedy průměrně < 3 stolice denně a průměrně < 1 vodnatá stolice denně v posledních 7 dnech před posledním užitím hodnoceného přípravku, dosáhlo remise 80 % pacientů ve skupině s budesonidem, 32,0 % pacientů ve skupině s mesalazinem a 37,8 % pacientů ve

skupině s placebem (budesonid vs. placebo: $p < 0,0006$). Budesonid byl bezpečný a pacienti jej dobře snášeli. Žádná z nežádoucích příhod ve skupině s budesonidem nebyla považována za související s přípravkem.

V jiné studii bylo 14 pacientů randomizováno k léčbě 9 mg budesonidu denně a 14 pacientů k podávání placeba. Primární proměnnou účinnosti byla klinická odpověď definovaná jako pokles na ≤ 50 % aktivity onemocnění zaznamenaný ve výchozím stavu; klinická aktivita onemocnění byla definována jako počet stolic během posledních 7 dní. Klinické odpovědi dosáhlo 57,1 % pacientů ve skupině s budesonidem a 21,4 % pacientů ve skupině s placebem ($p = 0,05$). Budesonid byl bezpečný a pacienti jej dobře snášeli. Ve skupině s budesonidem nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Klinická studie udržení remise u kolagenní kolitidy

Klinická účinnost a bezpečnost budesonidu při udržení remise u kolagenní kolitidy byla hodnocena v prospektivní, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické studii u pacientů s kolagenní kolitidou v klidové fázi.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi po dobu 52 týdnů. Remise byla definována jako průměrně < 3 stolice/den, z toho průměrně < 1 vodnatá stolice/den v týdnu před poslední návštěvou, a absence relapsu v průběhu 1 roku léčby. Relaps byl definován jako průměrně ≥ 3 stolice/den, z toho průměrně ≥ 1 vodnatá stolice/den v průběhu předchozího týdne.

Ve dvojitě zaslepené fázi bylo k léčbě randomizováno 92 pacientů (44 pacientů k léčbě budesonidem, 48 pacientů k podávání placeba); pacientům byla podána alespoň jedna dávka hodnoceného přípravku (soubor pro kompletní analýzu, FAS). Dávkování bylo 6 mg budesonidu/den střídavě se 3 mg budesonidu/den (to odpovídá průměrné denní dávce 4,5 mg budesonidu). Primárního cílového parametru dosáhlo podle závěrečné analýzy výrazně více pacientů ve skupině s budesonidem (61,4 %) ve srovnání s počtem pacientů ve skupině s placebem (16,7 %). Tím byla prokázána superiorita budesonidu nad placebem ($p < 0,001$).

Klinická studie navození remise u lymfocytární kolitidy

Klinická účinnost a bezpečnost budesonidu při navození remise u lymfocytární kolitidy byla hodnocena v prospektivní, dvojitě zaslepené, dvojitě maskované, randomizované, placebem kontrolované multicentrické studii u pacientů s aktivní lymfocytární kolitidou.

Primárním cílovým parametrem byla míra klinické remise, definovaná jako maximálně 21 stolic, z toho ne více než 6 vodnatých stolic, v posledních 7 dnech před poslední návštěvou.

Randomizováno bylo 57 pacientů (jak ve skupině s budesonidem, tak ve skupině s mesalazinem i skupině s placebem to bylo 19 pacientů); pacientům byla podána alespoň jedna dávka hodnoceného přípravku (budesonid: 9 mg OD; mesalazin: 3 g OD). Léčba trvala 8 týdnů.

Primárního cílového parametru dosáhlo podle konfirmační analýzy výrazně více pacientů ve skupině s budesonidem (78,9 %) ve srovnání s počtem pacientů ve skupině s placebem (42,1 %). Tím byla prokázána superiorita budesonidu nad placebem ($p = 0,010$). Ve skupině s mesalazinem dosáhlo remise 63,2 % pacientů ($p = 0,097$).

Autoimunitní hepatitida

Klinické studie u dospělých pacientů s autoimunitní hepatitidou

V prospektivní dvojitě zaslepené randomizované multicentrické studii bylo 207 pacientů s autoimunitní hepatitidou (AIH) bez cirhózy léčeno iniciální denní dávkou 9 mg budesonidu ($n = 102$) po dobu až 6 měsíců nebo dávkou 40 mg/den prednisonu (klesající až na 10 mg/den, $n = 105$). Při biochemické remisi byla dávka budesonidu redukována na 6 mg/den. Během studie pacienti dostávali také 1–2 mg/kg/den azathioprinu. Primárním složeným cílovým parametrem byla kompletní biochemická remise (tj. normální hodnoty AST a ALT v séru) bez výskytu předem určených, pro steroidy specifických, vedlejších účinků během 6 měsíců. Tohoto primárního cílového parametru bylo dosaženo u 47 % pacientů ve skupině s budesonidem a u 18 % pacientů s ve skupině s prednisonem ($p < 0,001$).

Sekundární proměnné účinnosti po 6 měsících: kompletní biochemická remise nastala u 60 % a 39 % pacientů ve skupině užívající budesonid respektive prednison ($p = 0,001$). U 72 % pacientů ve skupině užívající budesonid a u 47 % pacientů ve skupině užívající prednison se neprojevíly pro steroidy

specifické vedlejší účinky ($p < 0,001$). Průměrné snížení IgG a γ -globulinových koncentrací a pokles počtu pacientů s elevací IgG a γ -globulinových koncentrací neukázaly žádné rozdíly mezi oběma léčebnými skupinami.

Všem pacientů byla nabídnuta následná otevřená fáze léčby dalších 6 měsíců po ukončení kontrolované dvojité zaslepené fáze studie. 176 pacientů tuto léčbu podstoupilo a užívalo denní dávku 6 mg budesonidu v kombinaci s azathioprinem v dávce 1–2 mg/kg/den. Počet pacientů v biochemické remisi a počet pacientů s kompletní odpovědí (statisticky nevýznamnou) byl vyšší v původní skupině s budesonidem (kompletní odpověď u 60 % a biochemická remise u 68,2 % pacientů na konci otevřené fáze studie) než ve skupině s prednisonem (kompletní odpověď u 49 % pacientů a biochemická remise u 50,6 % pacientů na konci otevřené fáze studie).

Klinická studie u pediatrických pacientů s autoimunitní hepatitidou

Bezpečnost a účinnost budesonidu byla sledována u 46 pediatrických pacientů (11 chlapců a 35 dívek) ve věku 9 až 18 let, jako podskupina během výše zmíněné klinické studie. 19 pediatrických pacientů bylo léčeno budesonidem a 27 dostávalo aktivní kontrolu (prednison) pro navození remise s denní dávkou 9 mg budesonidu. Po 6 měsících studie 42 pacientů pokračovalo dalších 6 měsíců v následné otevřené fázi studie léčbou budesonidem.

Počet kompletních respondérů (definovaných jako pacienti s biochemickou odpovědí, tj. s normálními hodnotami jaterních aminotransferáz (AST, ALT) a bez výskytu vedlejších účinků specifických pro steroidy) byl u pacientů do 18 let významně nižší ve srovnání s dospělými pacienty. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl. Po následné léčbě budesonidem po dobu dalších 6 měsíců byl počet pediatrických pacientů s kompletní odpovědí stále mírně nižší v porovnání s dospělými pacienty, ale rozdíl mezi věkovými skupinami byl menší. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v počtu pacientů s kompletní odpovědí mezi skupinou pacientů původně léčených prednisonem a skupinou léčenou budesonidem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vzhledem ke speciálnímu obalu tobolky s gastrorezistentními peletami je absorpce opožděna o 2 až 3 hodiny. Po užití jedné tobolky Budenofalku (3 mg) před jídlem byla maximální plazmatická koncentrace (přibližně 1 až 2 ng budesonidu/ml) zaznamenána během 5 hodin po podání jak zdravým jedincům, tak pacientům s Crohnovou nemocí. Maximální uvolňování nastává v terminálním ileu a céku, hlavních oblastech výskytu onemocnění.

U pacientů s ileostomií je uvolňování budesonidu z Budenofalku srovnatelné u zdravých jedinců i u pacientů s Crohnovou nemocí. U pacientů s ileostomií bylo přibližně 30 až 40 % uvolňovaného budesonidu detekováno v oblasti stomie. To ukazuje, že značně velké množství budesonidu z Budenofalku je transportováno až do tlustého střeva.

Současné požití potravy může opozdit průchod traktem o 2 až 3 hodiny. Za takových okolností je absorpce opožděna přibližně o 4 až 6 hodin beze změny v jejím rozsahu.

Distribuce

Budesonid má velký distribuční objem (asi 3 l/kg). Vazba na plazmatické bílkoviny je průměrně 85 až 90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá intenzivní biotransformaci (přibližně 90 %) v játrech za vzniku metabolitů s nízkou glukokortikoidovou aktivitou. Ve srovnání s budesonidem je glukokortikoidová aktivita hlavních metabolitů 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxy-prednisolonu menší než 1 %.

Vylučování

Průměrný eliminační poločas je přibližně 3 až 4 hodiny. Biologická dostupnost po orálním podání je přibližně 9 až 13 % jak u zdravých subjektů, tak u pacientů s Crohnovou nemocí. Clearance budesonidu je přibližně 10 až 15 l/min (na základě metody HPLC).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Významná část budesonidu je metabolizována v játrech. Systémová dostupnost budesonidu může být u pacientů s poruchou funkce jater zvýšena poklesem metabolismu budesonidu přes CYP3A4. Toto závisí na typu a závažnosti onemocnění.

Pediatrická populace

Farmakokinetika budesonidu byla hodnocena u 12 pediatrických pacientů s Crohnovou nemocí (ve věku od 5 do 15 let). Po několikanásobném podání dávek budesonidu (3 mg 3x denně po dobu 1 týdne) byla průměrná plocha budesonidu pod křivkou během tohoto dávkování 7 ng/ml a maximální plazmatická koncentrace okolo 2 ng/ml. Kinetika perorálně podávaného budesonidu u pediatrických pacientů byla podobná jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V akutních, subchronických a chronických toxikologických studiích s budesonidem byla pozorována atrofie thymu a kůry nadledvin a snížení počtu lymfocytů. Tyto účinky byly stejné nebo méně zřetelné než u jiných glukokortikoidů. V závislosti na typu onemocnění, dávce přípravku a délce podávání se tento účinek steroidů (tak jako u jiných glukokortikoidů) může klinicky závažně projevit i u lidí.

V pokusech *in vitro* ani *in vivo* budesonid nevykazoval mutagenní účinky.

Chronické studie toxicity u potkanů ukázaly lehce zvýšenou incidenci bazofilních jaterních ložisek. Ve studii karcinogenity byla významně zvýšena incidence primárních hepatocelulárních novotvarů, astrocytomů (u samců) a tumorů mléčné žlázy (u samic). Tyto tumory se pravděpodobně vyvinuly vlivem účinku specifických steroidních receptorů, zvýšeným metabolickým zatížením jater a anabolickými účinky, které jsou také známy z toxikologických studií u potkanů s jinými glukokortikoidy. U lidí se podobné účinky budesonidu neobjevily ani při klinických studiích, ani ve spontánních hlášeních nežádoucích účinků.

Běžné farmakologické studie, studie subchronické a chronické toxicity, genotoxicity a karcinogenity neindikovaly žádná specifická rizika pro lidi.

Tak jako u jiných glukokortikoidů, podávání budesonidu březím samicím způsobilo poruchu fetálního vývoje. Závažnost těchto nálezů pro člověka nebyla dosud stanovena (viz také bod 4.6).

Léčivá látka budesonid představuje riziko pro vodní prostředí, zejména pro ryby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

granulát methakrylátového kopolymeru typu RL (typ A) (Eudragit RL)
granulovaný methakrylátový kopolymer RS (typ B) (Eudragit RS)
monohydrát laktosy kukuřičný škrob kopolymer MA/MMA (1:1)
(Eudragit L 100) methakrylátový kopolymer (1:2) (Eudragit S 100)
povidon K25
sacharosa
mastek
trietyl-citrát

Vrchní část tobolek:

černý oxid železitý (E 172)
erythrosin (E 127)
želatina
čištěná voda
červený oxid železitý (E 172)
natrium-lauryl-sulfát
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC blistr, krabička.

Balení: 10, 50, 100 enterosolventních tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/359/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.6. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 10.11.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 6. 2026