

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.

De reținut:

Tratamentul cu Budenofalk nu s-a dovedit eficace la pacienții cu boală Crohn care afectează porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal.

Deoarece Budenofalk are acțiune locală, este puțin probabil ca simptomele extraintestinale (de exemplu: cele cutanate, oculare sau articulare) să răspundă la tratamentul cu Budenofalk.

- Tratamentul simptomatic al diareei cronice, datorate colitei colagenoase.

- Hepatită autoimună.

4.2 Doze și mod de administrare

Boala Crohn și tratamentul simptomatic al colitei colagenoase.

Adulți (peste 18 ani)

Doza zilnică recomandată este de 3 mg budesonidă (o capsulă Budenofalk) administrată pe cale orală de 3 ori pe zi (dimineața, la prânz și seara), cu aproximativ o jumătate de oră înainte de masă: corespunzător la o cantitate totală zilnică de 9 mg budesonidă.

Hepatita autoimună.

Inducerea remisiunii (adulți peste 18 ani)

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 (adulți peste 18 ani)

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.

Toate indicațiile

Copii

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

Adolescenți

Siguranța și eficacitatea capsulelor gastrorezistente de Budenofalk 3 mg la persoanele cu vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani nu a fost, încă, bine stabilită. Datele curente disponibile pentru bolnavii cu boala Crohn sau hepatită autoimună din această grupă de vârstă se regăsesc la pct. 4.8 și 5.1, dar nu poate fi făcută nicio recomandare în privința dozelor și modului de administrare.

Mod de administrare

Capsulele 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).

Durata tratamentului

Boala Crohn și colita colagenoasă

Durata tratamentului în cazul acestor boli trebuie să fie limitată la 8 săptămâni.

Hepatita autoimună

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.

Terminarea tratamentului

Tratamentul cu Budenofalk nu trebuie întrerupt brusc, ci gradat (prin scăderea treptată a dozelor). În prima săptămână, doza trebuie scăzută la 6 mg budesonidă (2 capsule Budenofalk) pe zi, administrată în două prize (dimineața și seara). În a doua săptămână trebuie administrată dimineața doza de 3 mg budesonidă (o capsulă Budenofalk). După această perioadă, tratamentul poate fi oprit.

4.3 Contraindicații

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 realizează concentrații plasmatiche mai mici decât ceilalți glucocorticoizi administrați oral. Trecerea de la alt tratament cu glucocorticoizi poate determina simptome legate de modificarea concentrațiilor plasmatiche de hormoni. Când tratamentul cu glucocorticoizi sistemici este înlocuit cu tratamentul cu budesonidă cu acțiune locală, trebuie să se țină seama de faptul că Budenofalk 3 mg capsule gastrorezistente, nu este indicat în tratamentul bolii Crohn de la nivelul esofagului. Este necesară precauție în cazul pacienților care suferă de una sau mai multe dintre următoarele boli: tuberculoză, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, ulcer peptic (gastric sau duodenal), glaucom, cataractă sau care prezintă antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat sau glaucom.

Efectele sistemice ale tratamentului cu corticosteroizi pot să apară în cazul administrării unor doze mari sau a unui tratament îndelungat. Aceste efecte pot include sindromul Cushing, inhibarea funcției glandei suprarenale, întârzieri în creștere, scăderea densității minerale osoase, cataractă, glaucom și foarte rar o gamă largă de efecte psihiatrice/comportamentale. (vezi pct. 4.8.)

Infecții:

Acțiunea antiinflamatorie și imunosupresivă a budesonidei crește susceptibilitatea la infecții, precum și severitatea lor. Trebuie luat în considerare riscul de agravare a infecțiilor bacteriene, fungice, amoebiene și virale în timpul tratamentului cu corticosteroizi. Tabloul clinic poate fi atipic, iar infecții severe cum ar fi septicemia și tuberculoza pot fi mascate, fiind diagnosticate în stadii avansate.

Varicela reprezintă un motiv de îngrijorare deosebită deoarece această boală poate fi gravă și chiar poate determina decesul pacienților imunodeprimați. Pacienții fără antecedente certe ale acestei boli trebuie sfătuiți să evite să stea în preajma pacienților cu varicelă sau herpes zoster și, în cazul expunerii, trebuie să se adreseze imediat medicului. Pentru pacienții fără imunitate care au fost expuși și care efectuează tratament cu hormoni corticosuprarenalieni cu administrare sistemică sau care au utilizat astfel de medicamente în ultimele 3 luni se recomandă imunizarea pasivă cu imunoglobulină varicelo-zosteriană (IGVZ) timp de 10 zile după expunerea la varicelă. Dacă diagnosticul de varicelă este confirmat, boala necesită imediat tratament de specialitate. Tratamentul cu glucocorticoizi nu trebuie oprit și doza poate fi crescută dacă este necesar.

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 utilizate la pacienții cu răspuns imun afectat. Răspunsul umoral la alte vaccinuri (vaccinuri inactivate) poate fi diminuat.

Eliminarea Budenofalk și cea a altor glucocorticoizi poate fi diminuată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, iar biodisponibilitatea acestora poate fi crescută

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). Sportivii trebuie atenționați că budesonida poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Budenofalk conține zahăr și lactoză, de aceea, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză și la galactoză, deficit de lactază (Lapp), sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze Budenofalk 3 mg capsule gastrorezistente.

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

Citocrom P450 3A (CYP3A)

Inhibitori CYP3A, cum ar fi ketoconazol, ritonavir, troleandomicină, eritromicină, ciclosporină, suc de grapefruit:

- efectul glucocorticoidului poate fi potențat.

Inductori CYP3A, cum ar fi carbamazepina și rifampicina:

- pot reduce expunerea sistemică și, de asemenea, expunerea locală la budesonidă la nivelul mucoasei intestinale.

Substraturi enzimatice, cum ar fi etinilestradiolul:

- influențează competitiv metabolizarea budesonidei. Dacă afinitatea pentru CYP3A a substanței competitoră este mai mare, concentrația plasmatică a budesonidei poate să crească. Dacă budesonida prezintă o afinitate mai mare pentru CYP3A, concentrația plasmatică a substanței competitoră pot fi crescută. În aceste cazuri poate fi necesară ajustarea dozei de budesonidă, sau a dozei de substanță competitoră.

Au fost raportate concentrații plasmatice crescute și efecte potențate ale glucocorticoizilor la femeile care utilizau, de asemenea, medicamente care conțin estrogeni sau contraceptive orale. Această interacțiune nu a fost observată în cazul utilizării contraceptivelor care conțin doze scăzute de hormoni.

Administrarea concomitentă de cimetidină și budesonidă poate duce la creșterea ușoară a concentrației plasmatice a budesonidei, nesemnificativă clinic. Administrarea concomitentă de omeprazol nu modifică parametrii farmacocinetici ai budesonidei.

Nu pot fi excluse interacțiunile potențiale cu rășinile sintetice hipocolesterolemizante (colestiramina) și cu antiacidele. Administrarea concomitentă cu budesonida poate determina reducerea efectului acesteia. De aceea, aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent, ci la un interval de cel puțin 2 ore.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Budenofalk poate fi utilizat în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru, numai după evaluarea atentă a raportul beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal. Înainte de începerea tratamentului cu Budenofalk, trebuie exclusă existența sarcinii la femeile aflate în perioada fertilă, iar în timpul tratamentului trebuie luate măsuri contraceptive adecvate. Deoarece nu se știe dacă budesonida este excretată în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Budenofalk.

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

Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000); foarte rare (<1/10000), incluzând cazuri izolate.

Următoarele reacții adverse ale Budenofalk au fost raportate spontan:

În cazuri foarte rare inclusiv cazuri izolate (<1/10000) :

- *tulburări metabolice și de nutriție*: edeme în zona gambelor, sindrom Cushing;
- *tulburări ale sistemului nervos*: pseudotumori cerebrale posibil cu edem la nivelul discului optic la adolescenți;
- *tulburări gastro-intestinale*: constipație;
- *tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*: durere musculară difuză și diminuarea forței musculare, osteoporoză.
- *tulburări generale*: oboseală, indispoziție;

Unele dintre aceste reacții adverse au fost raportate după utilizarea îndelungată a medicamentului. Ocazional, pot să apară reacții adverse tipice glucocorticosteroizilor sistemici. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză, durata tratamentului, administrarea concomitentă sau anterioară a altor glucocorticoizi și sensibilitatea individuală.

Studiile clinice au arătat că, în cazul administrării Budenofalk, frecvența reacțiilor adverse de tip glucocorticoid este mai mică (cu aproximativ 50%), comparativ cu tratamentul cu doze echipotente de prednisolon.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

- exantem alergic, vergeturi, peteșii, echimoze, acnee cortizonică, întârzierea cicatrizării rănilor, dermatite de contact.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

- necroză osoasă aseptică (femur și cap humeral).

Tulburări oculare:

- glaucom, cataractă.

Tulburări psihice:

- depresie, iritabilitate, euforie.

Foarte rar, poate să apară o gamă largă de efecte psihiatrice/comportamentale.

Tulburări gastro-intestinale:

- tulburări gastrice, ulcer gastric sau duodenal, pancreatită.

Tulburări metabolice și de nutriție:

- sindrom Cushing, facies de lună plină, obezitate tronculară, reducerea toleranței la glucoză, diabet zaharat, retenție de sodiu cu apariția edemelor, creșterea excreției de potasiu, inactivitate și/sau atrofie a corticosuprarenalei, întârzierea creșterii la copii, tulburări ale secreției hormonilor sexuali (de exemplu amenoree, hirsutism, impotență sexuală)

Tulburări vasculare:

- hipertensiune arterială, risc crescut de tromboză, vasculită (sindrom de întrerupere după tratamentul îndelungat).

Tulburări ale sistemului imunitar:

- afectarea răspunsului imun (de exemplu risc crescut al infecțiilor).

La schimbarea tratamentului de la un glucocorticoid cu acțiune sistemică la budesonidă, care are acțiune locală, se poate produce exacerbarea sau reapariția manifestărilor extraintestinale (îndeosebi cutanate și articulare).

Reacții adverse observate în studiile clinice cu pacienți copii

Boala Crohn:

În cazul studiilor clinice efectuate pe 82 de pacienți copii, cu boala Crohn, care au fost tratați cu Budenofalk 3 mg, cele mai frecvente efecte adverse au fost inhibarea funcției glandei suprarenale și cefaleea. Efecte adverse tipice glucocorticoizilor au fost, de asemenea semnalate, precum și alte reacții adverse rare cum ar fi: amețeli, greața, vomă și hiperacuzie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-a raportat nici un caz de supradozaj cu budesonidă. Datorită proprietăților Budenofalk, este puțin probabilă producerea unui supradozaj care să determine afectare toxică.

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 echivalente 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 plasmatică a cortizolului, care, în condițiile utilizării dozei recomandate de 3 mg budesonidă administrată de 3 ori pe zi, este mult mai redusă decât în cazul utilizării dozelor echivalente de glucocorticoizi sistemici.

Eficacitatea și siguranța clinică

Studii clinice la pacienții cu hepatite autoimune.

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 6mg 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.

Copii și adolescenți

Studii clinice în hepatita 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 doza 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 ≤ 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.

Studii clinice în boala Crohn.

Două studii randomizate, controlate au inclus pacienți cu vârstă cuprinsă între 8 și 18 ani ce prezentau forme ușoare sau moderate ale boli Crohn 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 (PCDAI < 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 (9 mg budesonidă la o administrare și încă o doză suplimentară de 3 mg budesonidă) și apoi câte trei săptămâni cu 9 mg budesonidă (doză zilnică administrată în 3 prize), respectiv 6 mg budesonidă, administrată în 2 prize zilnice, încă 3 săptămâni.

Momentul 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 ≥ 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 (PCDAI $\leq 12,5$) care a apărut la 42,9% dintre pacienții din primul grup față de 65,7% în al doilea grup.

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 plasmatice maxime de budesonidă de aproximativ 1-2 ng/ml au fost determinate după aproape 5 ore după administrarea înainte de masă unei doze de 3 mg budesonidă (o capsulă Budenofalk). Eliberarea 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 punga 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-hidroxi-budesonidă și 16α-hidroxi-prednisolon, 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).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulelor:

Sfere de zahăr (zahăr 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

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstrasse 5, D-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

Iulie 2017

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