

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Budenofalk 3 mg gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná kapsula obsahuje 3 mg budezonidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

jedna gastrorezistentná kapsula obsahuje 12 mg monohydrátu laktózy, 240 mg sacharózy a ,012 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná kapsula.

Vzhľad: ružové kapsuly

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Akútna mierna až stredne ťažká Crohnova choroba u pacientov s postihnutím ilea a/alebo vzostupného hrubého čreva
- Mikroskopická kolitída
- Autoimunitná hepatitída

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Dospelí

Crohnova choroba

Indukcia remisie

Odporúčaná denná dávka sú tri gastrorezistentné kapsuly raz denne ráno alebo jedna gastrorezistentná kapsula (s obsahom 3 mg budezonidu) 3-krát denne (ráno, na obed a večer; dávka zodpovedajúca 9 mg budezonidu), podľa toho, čo viac vyhovuje pacientovi.

Trvanie liečby

Liečba aktívnej Crohnovej choroby nemá trvať dlhšie ako 8 týždňov.

Mikroskopická kolitída

Indukcia remisie

Odporúčaná dávka sú 3 gastrorezistentné kapsuly jedenkrát denne ráno (dávka zodpovedajúca 9 mg budezonidu).

Udržiavanie remisie

Udržiavacia liečba sa má začať iba u pacientov s často sa opakujúcimi príznakmi mikroskopickej kolitídy po úspešnej indukčnej liečbe. Podľa individuálnych požiadaviek pacienta možno použiť dávkovací režim s podávaním dvoch kapsúl jedenkrát denne ráno (6 mg budezonidu) alebo dávkovací režim so striedaním podávania dvoch kapsúl jedenkrát denne ráno a podávania jednej kapsuly jedenkrát denne ráno (čo zodpovedá priemernej dennej dávke 4,5 mg budezonidu). Má sa použiť najnižšia účinná dávka.

Trvanie liečby

Liečba aktívnej mikroskopickej kolitídy nemá trvať dlhšie ako 8 týždňov.

Pri udržiavacej liečbe sa má účinok liečby pravidelne hodnotiť na účely vyhodnocovania potreby ďalšej liečby, a to najneskôr 12 mesiacov po začatí udržiavacej liečby. Udržiavacia liečba sa má predĺžiť na dobu dlhšiu ako 12 mesiacov len v prípade, ak sa prínosy liečby pre individuálneho pacienta považujú za prevažujúce jej riziká.

Autoimunitná hepatitída

Indukcia remisie

Odporúčaná denná dávka na indukciu remisie (t.j. normalizácia zvýšených laboratórnych parametrov) je jedna gastrorezistentná kapsula (obsahujúca 3 mg budezonidu) trikrát denne (ráno, na obed a večer), čo zodpovedá celkovej dennej dávke 9 mg budezonidu.

Udržanie remisie

Po dosiahnutí remisie je denná dávka jedna gastrorezistentná kapsula (obsahujúca 3 mg budezonidu) dvakrát denne (jedna kapsula ráno, jedna kapsula večer), čo zodpovedá celkovej dennej dávke 6 mg budezonidu.

Ak sa počas udržiavacej liečby zvýšia hodnoty transamináz ALT a/alebo AST musí sa dávka zvýšiť na 3 gastrorezistentné kapsuly denne (zodpovedajúce celkovej dennej dávke 9 mg budezonidu), tak ako je uvedené v časti o indukcii remisie.

U pacientov, ktorí tolerujú azatioprin sa liečba na indukciu a udržanie remisie s budezonidom má kombinovať s azatioprinom.

Trvanie liečby

Na indukciu remisie sa má podávať celková denná dávka 9 mg až po dosiahnutie remisie. Následne na udržanie remisie sa má podávať celková denná dávka 6 mg budezonidu. Liečba na udržanie remisie u autoimunitnej hepatitídy má trvať aspoň 24 mesiacov. Môže sa ukončiť iba v prípade, ak je konštantne udržaná biochemická remisia a nie sú prítomné známky zápalu pri pečenej biopsii.

Ukončenie liečby

Liečba Budenofalkom 3 mg sa nemá ukončiť náhle, ale postupným znižovaním dávok. Odporúča sa postupné znižovanie dávky v priebehu 2 týždňov.

Pediatrická populácia

Deti vo veku do 12 rokov

Budenofalk 3 mg sa nemá podávať deťom mladším ako 12 rokov, pretože nie sú dostatočné skúsenosti s užívaním lieku a pre možné zvýšené riziko adrenálnej supresie v tejto vekovej skupine.

Dospievajúci pacienti vo veku od 12 do 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť Budenofalku 3 mg u detí od 12 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje u dospievajúcich (12 - 18 rokov) s Crohnovou chorobou alebo autoimunitnou hepatitídou sú opísané v časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Kapsuly obsahujúce gastrorezistentný granulát sa majú prehltnúť celé, s dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohár vody) približne polhodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Budenofalk 3 mg gastrorezistentné kapsuly sa nesmie používať u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- s cirhózou pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečbe Budenofalkom 3 mg gastrorezistentnými kapsulami sú systémové hladiny steroidov nižšie v porovnaní s konvenčnými perorálnymi glukokortikosteroidmi. Po zmene terapie z iných glukokortikosteroidov na Budenofalk 3 mg sa môžu prejaviť symptómy spôsobené zmenou hladiny systémových steroidov.

Osobitnú lekársku starostlivosť vyžadujú pacienti s nasledovnými ochoreniami: tuberkulóza, hypertenzia, diabetes mellitus, osteoporóza, peptický vred, glaukóm, katarakta, rodinná anamnéza diabetu, rodinná anamnéza glaukómu alebo iné ochorenia, pri ktorých môžu mať glukokortikosteroidy nežiaduce účinky.

Tento liek nie je vhodný pre pacientov s Crohnovou chorobou lokalizovanou v hornej časti gastrointestinálneho traktu.

Vzhľadom na to, že mechanizmus účinku budezonidu je prednostne lokálny, nemožno očakávať pozitívny účinok u pacientov trpiacich mimočrevnými príznakmi (napríklad očí, kože, kĺbov).

Môžu sa objaviť systémové účinky glukokortikosteroidov, najmä ak sú predpísané vo vysokých dávkach na dlhšie obdobia. Také účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, adrenálnu supresiu, retardáciu rastu, zníženie minerálnej denzity kostí, kataraktu, glaukóm a široké spektrum účinkov ovplyvňujúcich psychiku/správanie (pozri časť 4.8).

Infekcie

Potlačenie zápalových reakcií a imunitného systému zvyšuje citlivosť na infekcie a závažnosť takýchto infekcií. Treba zobrať do úvahy riziko zhoršenia bakteriálnych, plesňových, amébových a vírusových infekcií počas liečby glukokortikosteroidmi. Tieto infekcie môžu byť často atypické v klinickej manifestácii a ťažké infekcie ako napr. septikémia a tuberkulóza môžu byť maskované a môžu sa dostať do pokročilého štádia skôr, ako sú diagnostikované.

Ovčie kiahne

Špeciálnu pozornosť treba venovať pacientom v prípade infekcie ovčimi kiahňami, pretože toto za normálnych okolností ľahké ochorenie môže byť pre imunodeficientných pacientov život ohrozujúce. Pacienti, ktorí ešte neprekonali toto ochorenie majú byť upozornení, aby sa vyhýbali blízkeho kontaktu s ľuďmi, ktorí majú ovčie kiahne alebo pásový opar (herpes zoster), a ak sa dostanú s takýmito infikovanými do kontaktu, musia ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Ak je pacient dieťa, rodičia musia dostať vyššie uvedenú radu. Exponovaných neimúnných pacientov, ktorí užívajú alebo počas predchádzajúcich troch mesiacov užívali systémové glukokortikosteroidy, treba pasívne imunizovať s varicella-zoster imúnnym globulínom (VZIG) do 10 dní od vystavenia sa ovčím kiahňam. Ak sa potvrdí

diagnóza ovčích kiahní, vyžaduje ochorenie starostlivosť špecialistu a okamžitú liečbu. Liečba glukokortikosteroidmi sa nemá ukončiť a môže byť potrebné zvýšenie dávky.

Osýpky

Pacienti s oslabenou imunitou, ktorí sa dostali do kontaktu s osýpkami, majú dostať, kdekoľvek je to možné, normálny ľudský imunoglobulín čo najskôr po vystavení infekcii.

Vakcíny

Pacientom s chronickým užívaním glukokortikosteroidov sa nesmú podávať živé vakcíny. Protilátková odpoveď na ostatné vakcíny môže byť znížená.

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Na základe skúseností s pacientmi v neskorom štádiu primárnej biliárnej cirhózy (PBC) s cirhózou pečene sa očakáva u všetkých pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene zvýšená systémová dostupnosť budezonidu.

Avšak u pacientov s ochorením pečene bez prítomnosti cirhózy pečene bol budezonid v dávkach 9 mg denne bezpečný a dobre tolerovaný. Nie sú žiadne dôkazy potrebné na to, aby sa u pacientov s necirhotickými ochoreniami pečene alebo len ľahkou poruchou funkcie pečene odporučilo špeciálne dávkovanie.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Iné

Glukokortikosteroidy môžu spôsobiť supresiu osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička a znížiť reakciu na stres. U pacientov, ktorí sa majú podrobiť chirurgickému zákroku, alebo sú vystavení iným stresom, sa odporúča dodatočné podávanie systémových glukokortikosteroidov.

Súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými inhibítormi CYP3A4 sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Budenofalk obsahuje laktózu a sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy alebo celkovým deficitom laktázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

U pacientov s autoimunitnou hepatitídou sa majú v pravidelných intervaloch vyhodnocovať sérové hladiny transamináz (ALT, AST) kvôli primeranému upraveniu dávky budezonidu. Počas prvého mesiaca liečby sa majú hladiny transamináz vyhodnocovať každé dva týždne, neskôr aspoň raz za 3 mesiace.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Kardioglykozidy

Účinnosť glykozidu môže byť potencovaná deficitom draslíka.

Saluretiká

Exkrécia draslíka sa môže zvýšiť.

Farmakokinetické interakcie

Cytochróm P450

inhibítory CYP3A4

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistát zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Súbežné podanie 200 mg ketokonazolu perorálne raz denne zvýšilo plazmatickú koncentráciu budezonidu (jedna dávka 3 mg) približne 6-násobne. Pri podaní ketokonazolu 12 hodín po podaní budezonidu sa koncentrácia zvýšila približne 3-násobne. Keďže nie je dostatok údajov na poskytovanie odporúčaní na dávkovanie, tejto kombinácii sa treba vyhnúť.

Aj iné účinné inhibítory CYP3A4 ako ritonavir, itraconazol, claritromycín a grapefruitový džús môžu pravdepodobne spôsobiť viditeľné zvýšenie plazmatickej koncentrácie budezonidu. Preto sa treba súbežnému užívaniu týchto látok s budezonidom vyhnúť.

induktory CYP3A4

Liečivo alebo lieky ako karbamazepín a rifampicín, ktoré indukujú CYP3A4, môžu znížiť systémovú aj lokálnu účinnosť budezonidu na intestinálnu mukózu. Môže byť nevyhnutné upraviť dávku budezonidu.

substráty pre CYP 3A4

Liečivo alebo lieky, ktoré sú metabolizované CYP3A4 môžu byť kompetítormi budezonidu. Ak je afinita kompetítora k CYP 3A4 silnejšia, môže to viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie budezonidu alebo, ak budezonid vykazuje silnejšiu väzobnú afinitu k CYP 3A4, môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie kompetítora. Vtedy môže byť nevyhnutná úprava/zníženie dávky tohto liečiva - kompetítora.

Pri súbežnom podávaní estrogénov alebo perorálnych kontraceptív u žien boli hlásené zvýšené plazmatické koncentrácie a zvýšený účinok glukokortikosteroidov. Pri podávaní kombinovaných nízкодávkových perorálnych kontraceptív táto interakcia nebola pozorovaná.

Súbežné podávanie odporúčaných dávok cimetidínu a budezonidu malo malý, ale nevýznamný vplyv na farmakokinetiku budezonidu. Súbežné podávanie omeprazolu nemalo vplyv na farmakokinetiku budezonidu.

Liečivá viažuce steroidy

Teoreticky nemožno vylúčiť potenciálne interakcie so syntetickými živcami viažucimi steroidy ako cholestyramín, a tiež s antacidami. Ak sa podávajú súbežne s Budenofalkom 3 mg, môžu takéto interakcie viesť k zníženiu účinku budezonidu. Preto sa tieto lieky nemajú užívať v tom istom čase, ale minimálne s odstupom 2 hodín.

Pretože liečba budezonidom môže potláčať funkciu nadobličiek, stimulačný test ACTH na diagnostikovanie hypofýzovej insuficiencie môže ukazovať falošné výsledky (nízke hodnoty).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávaniu počas tehotenstva sa treba vyhnúť, pokiaľ nie sú závažné dôvody na liečbu Budenofalkom 3 mg. Je málo údajov o vplyve budezonidu na tehotenstvo u ľudí po jeho perorálnom podaní. Hoci údaje o užívaní budezonidu inhaláciou nevykazujú vo väčšine prípadov žiadne vedľajšie účinky, pri liečbe Budenofalkom 3 mg sa musí očakávať zvýšenie maximálnej koncentrácie budezonidu v plazme v porovnaní s budezonidom, ktorý sa užíva inhaláciou. Ukázalo sa, že podanie budezonidu, podobne ako

iných glukokortikosteroidov, spôsobuje poruchy vývoja plodu u gravidných zvierat (pozri časť 5.3). Význam týchto nálezov u ľudí zatiaľ nebol stanovený.

Dojčenie

Budezonid sa vylučuje do materského mlieka u ľudí (sú dostupné údaje o vylučovaní budezonidu po jeho inhalačnom podaní).

Avšak očakáva sa, že účinky na dojča pri užívaní Budenofalku 3 mg v terapeutických dávkach budú slabé. Lekár musí rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/nezačať liečbu budezonidom, pričom treba zvážiť výhody dojčenia pre dieťa a výhody liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku budezonidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv liečby budezonidom na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov je založené na nasledujúcich skupinách frekvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia podľa konvencií MedDRA	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté	Cushingov syndróm: napríklad mesiacovitá tvár, obezita na trupe, znížená tolerancia glukózy, diabetes mellitus, hypertenzia, retencia sodíka s tvorbou edému, zvýšené vylučovanie draslíka, inaktivita alebo atrofia kôry nadobličiek, červené strie, steroidné akné, porucha sekrécie pohlavných hormónov (napr. amenorea, hirsutizmus, impotencia)
	Veľmi zriedkavé	Spomalenie rastu u detí
<i>Poruchy oka</i>	Zriedkavé	Glaukóm, katarakta, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Dyspepsia, abdominálna bolesť
	Menej časté	Dvanásťnikový alebo žalúdočný vred
	Zriedkavé	Pankreatitída
	Veľmi zriedkavé	Zápcha

Trieda orgánových systémov	Frekvencia podľa konvencií MedDRA	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Časté	Zvýšené riziko infekcií
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté	Svalová a kĺbová bolesť, svalová slabosť a zášklby, osteoporóza
	Zriedkavé	Osteonekróza
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy
	Veľmi zriedkavé	Nepravý nádor mozgu zahrňujúci papilodém u adolescentov
<i>Psychické poruchy</i>	Časté	Depresia, podráždenosť, eufória
	Menej časté	Psychomotorická hyperaktivita, úzkosť
	Zriedkavé	Agresia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Alergický exantém, petéchie, spomalené hojenie rán, kontaktná dermatitída
	Zriedkavé	Ekchymózy
<i>Poruchy ciev</i>	Veľmi zriedkavé	Zvýšené riziko trombózy, vaskulitídy (syndróm z vysadenia po dlhodobej liečbe)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Veľmi zriedkavé	Únava, nevoľnosť

Väčšinu nežiaducich udalostí spomínaných v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku tiež možno očakávať pri liečbach inými glukokortikosteroidmi.

Príležitostne sa môžu vyskytnúť nežiaduce udalosti typické pre systémové glukokortikosteroidy. Tieto nežiaduce udalosti závisia od dávkovania, dĺžky liečby, súbežnej alebo predchádzajúcej liečby inými glukokortikosteroidmi a individuálnej citlivosti.

Klinické štúdie ukázali, že frekvencia nežiaducich udalostí asociovaných s glukokortikosteroidmi je nižšia pri podaní Budenofalku podaného perorálne ako pri perorálnej liečbe rovnakými dávkami prednizolónu.

Pri prechode pacienta zo systémovo pôsobiacich glukokortikosteroidov na lokálne pôsobiaci budezonid sa môže vyskytnúť zhoršenie alebo znovuobjavenie sa extraintestinálnych manifestácií (ktoré postihujú najmä kožu a kĺby).

Nežiaduce účinky v klinických štúdiách u pediatrických pacientov

Crohnova choroba

V klinických štúdiách s liekom Budenofalk u 82 pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou boli najčastejšie nežiaduce účinky supresia nadobličiek a bolesť hlavy. Boli tiež hlásené zriedkavé nežiaduce účinky, ktoré sú typické pri užívaní steroidov ako závraty, nauzea, vracanie a hyperakúzia (pozri tiež časť 5.1).

Autoimunitná hepatitída

Údaje o bezpečnosti v podskupine z celkových 42 pediatrických pacientov v klinickej štúdii autoimunitnej hepatitídy ukázali, že hlásené nežiaduce účinky sa nelíšili a nevyskytovali sa častejšie v porovnaní s dospelou populáciou v tejto štúdii (pozri tiež časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Žiadne prípady predávkovania budezonidom zatiaľ nie sú známe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiarická, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, kortikosteroidy na lokálne použitie

ATC kód: A07EA06

Presný mechanizmus účinku budezonidu v liečbe Crohnovej choroby nie je celkom známy. Výsledky z farmakologických štúdií a iných kontrolovaných klinických štúdií výrazne ukazujú, že spôsob účinku je založený na lokálnom pôsobení budezonidu v čreve. Budezonid je glukokortikoid s lokálnym protizápalovým účinkom. Na úrovni dávok ekvivalentných pre systémové glukokortikoidy spôsobuje budezonid signifikantne nižšiu supresiu osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička a vykazuje slabší účinok na zápalové markerové bunky.

Budenofalk 3 mg gastrorezistentné kapsuly má vplyv na hladiny kortizolu v plazme v závislosti od dávky. Pri odporúčanom dávkovaní 3-krát 3 mg budezonidu denne je tento vplyv signifikantne nižší ako pri užívaní systémových glukokortikoidov v ekvivalentne klinicky účinných dávkach.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Crohnova choroba

Klinická štúdia u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej štúdii u pacientov s mierne až stredne ťažkou Crohnovou chorobou ($200 < \text{CDAI} < 400$) ovplyvňujúcou terminálne ileum a/alebo vzostupné hrubé črevo bola porovnávaná účinnosť 9 mg budezonidu podávaného raz denne (9 mg jedenkrát denne) s liečbou 3 mg budezonidu v dávke trikrát denne (3 mg trikrát denne).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov v remisii ($\text{CDAI} < 150$), v 8. týždni.

Celkovo bolo zaradených do štúdie 471 pacientov (kompletné analýzy, FAS), 439 pacientov bolo kompletne analyzovaných podľa protokolu (PP). Neboli zistené žiadne významné rozdiely v základných charakteristikách v oboch liečených skupinách. Pri opakovanej analýze 71,3% pacientov bolo v remisii v skupine s dávkovaním 9 mg budezonidu jedenkrát denne a 75,1% v skupine s dávkovaním 3 mg budezonidu trikrát denne (PP) ($p: 0,01975$), čo potvrdzuje, že dávkovanie 9 mg

budezonidu raz denne je rovnako účinné ako dávkovanie 3 mg budezonidu trikrát denne. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce účinky lieku.

Klinické štúdie u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Dve randomizované, kontrolované štúdie s Budenofalkom 3 mg gastrorezistentnými kapsulami zahŕňali pacientov vo vekovom rozpätí od 8 do 19 rokov s mierne až stredne aktívnou Crohnovou chorobou (PCDAI (pediatrický index aktivity Crohbovej choroby) 12,5 – 40) so zápalom ilea, ilea a hrubého čreva alebo izolovaným zápalom hrubého čreva.

V jednej štúdii bolo celkovo 33 pacientov liečených s 9 mg budezonidu (3 mg trikrát denne) denne počas 8 týždňov, a potom sa pokračovalo v liečbe so 6 mg budezonidu denne počas 9-tého týždňa a s 3 mg budezonidu denne v 10-tom týždni alebo s prednizonom (40 mg/deň počas dvoch týždňov, postupne znižovaných po 5 mg/týždeň na nulu). Remisia (PCDAI \leq 10) bola dosiahnutá u 9 z 19 pacientov (47,3 %) v budezonidovej skupine (v dvoch prípadoch v 4-tom a 12-tom týždni). V prednizonovej skupine bola dosiahnutá remisia (PCDAI \leq 10) u 8 zo 14-tich pacientov (57,1 %, v 4-tom týždni) a u 7 zo 14-tich pacientov (50 %, v 12-tom týždni). Druhá štúdia zahŕňala 70 detí s Crohnovou chorobou, kde sa porovnávali dva dávkovacie režimy budezonidu: Pacienti v prvej skupine sa liečili počas 7 týždňov s 9 mg /deň budezonidu (3 mg trikrát denne) a následne 6 mg/deň budezonidu (3 mg dvakrát denne) počas ďalších 3 týždňov.

V druhej skupine sa pacienti liečili počas 4 týždňov s 12 mg/deň budezonidu (3 mg trikrát denne a 3 mg jedenkrát denne), a potom počas ďalších 3 týždňov s 9 mg/deň budezonidu (3 mg trikrát denne) respektíve s 6 mg/deň budezonidu (3 mg dvakrát denne). Priemerný pokles PCDAI v 7-mom týždni bol definovaný ako primárny koncový ukazovateľ účinnosti. V oboch liečených skupinách bol zaznamenaný relevantný pokles PCDAI.

Pokles bol viac výrazný v druhej skupine, ale rozdiel medzi oboma skupinami nedosiahol štatistickú významnosť.

Sekundárny koncový ukazovateľ účinnosti: Zlepšenie (definované ako pokles PCDAI \geq 10 bodov) bol pozorované u 51,4 % pacientov z prvej skupiny a 74,3 % z druhej skupiny (štatisticky nevýznamné). Remisia (PCDAI \leq 12,5) bola zistená u 42,9 % pacientov v prvej skupine oproti 65,7 % v druhej skupine (štatisticky nevýznamné).

Mikroskopická kolitída

Klinické štúdie indukcie remisie kolagenózneho kolitídy

Účinnosť a bezpečnosť budezonidu pri indukcii remisie kolagenózneho kolitídy boli hodnotené v dvoch prospektívnych dvojito zaslepených (*double-blind*, DB), randomizovaných, placebom kontrolovaných multicentrických štúdiách s pacientami s aktívnou kolagenóznou kolitídou.

V jednej štúdii bolo 30 pacientov randomizovaných do skupiny s liečbou 9 mg budezonidu denne, 25 pacientov do skupiny s liečbou 3 g mesalazínu denne a 37 pacientov do skupiny s podávaním placebo. Primárnou premennou účinnosti bol podiel pacientov s klinickou remisiou, ktorá bola definovaná ako \leq 3 stolice denne. Primárny koncový ukazovateľ dosiahol 80 % pacientov liečených budezonidom, 44 % pacientov liečených mesalazínom a 59,5 % pacientov v skupine s placebom (budezonid verus placebo = 0,072). Podľa inej definície klinickej remisie, ktorá zohľadňuje aj konzistenciu stolice, t. j. priemerne $<$ 3 stolice denne a priemerne $<$ 1 vodnatá stolica denne za posledných 7 dní pred posledným podaním skúšaného lieku, dosiahol remisiu 80 % pacientov v skupine s budezonidom, 32,0 % pacientov v skupine s mesalazínom a 37,8 % pacientov v skupine s placebom (budezonid verus placebo: $p <$ 0,0006). Budezonid bol bezpečný a dobre znášaný. Žiadna z nežiaducich udalostí v skupine s budezonidom sa nepovažovala za súvisiacu s liekom.

V ďalšej štúdii bolo 14 pacientov randomizovaných do skupiny s liečbou 9 mg budezonidu denne a 14 bolo randomizovaných do skupiny s podávaním placebo. Primárnou premennou účinnosti bola klinická odpoveď definovaná ako pokles na \leq 50 % aktivity ochorenia v porovnaní so začiatkom liečby, pričom klinická aktivita ochorenia bola definovaná ako počet stolíc za posledných 7 dní. Klinickú odpoveď dosiahol 57,1 % pacientov v skupine s budezonidom a 21,4 % v skupine s placebom ($p =$ 0,05). Budezonid bol bezpečný a dobre znášaný. V skupine s budezonidom sa nevykytli žiadne závažné nežiaduce reakcie na liek.

Klinická štúdia udržiavania remisie kolagenóznej kolitídy

Klinická účinnosť a bezpečnosť budezonidu pri udržiavaní remisie kolagenóznej kolitídy boli hodnotené v prospektívnej dvojito zaslepenej (*double-blind, DB*), randomizovanej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdii s pacientmi s latentnou kolagenóznou kolitídou.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou remisiou v priebehu 52 týždňov. Remisia bola definovaná ako priemerne < 3 stolice/deň, z toho priemerne < 1 vodnatá stolica/deň počas týždňa pred poslednou návštevou a bez relapsu počas jednoročného cyklu. Relaps bol definovaný ako priemerne ≥ 3 stolice/deň, z toho priemerne ≥ 1 vodnatá stolica/deň počas predchádzajúceho týždňa.

92 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s liečbou v DB fáze (44 budezonid, 48 placebo) a bola im podaná najmenej jedna dávka skúšaného lieku (kompletný analytický súbor, *full analysis set*, FAS). Dávkovanie bolo 6 mg budezonidu/deň so striedaním s 3 mg budezonidu/deň (čo zodpovedá priemernej dennej dávke 4,5 mg budezonidu). V záverečnej analýze dosiahol primárny koncový ukazovateľ významne viac pacientov v skupine s budezonidom (61,4 %) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (16,7 %), čo preukazuje superioritu budezonidu nad placebom ($p < 0,001$).

Klinická štúdia indukcie remisie lymfocytárnej kolitídy

Klinická účinnosť a bezpečnosť budezonidu pri indukcii remisie lymfocytárnej kolitídy sa hodnotila v prospektívnej dvojito zaslepenej (*double-blind, DB*), randomizovanej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdii s dvojitém placebom s pacientmi s aktívnou lymfocytárnou kolitídou.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera klinickej remisie definovaná ako maximálne 21 stolíc, z toho nie viac ako 6 vodnatých stolíc za posledných 7 dní pred poslednou návštevou.

Randomizovaných bolo 57 pacientov (po 19 pacientoch v skupine s budezonidom, skupine s mesalazínom a skupine s placebom) a bola im podaná najmenej jedna dávka skúšaného lieku (budezonid: 9 mg jedenkrát denne, mesalazín: 3 g jedenkrát denne). Liečba trvala 8 týždňov.

V konfirmačnej analýze dosiahol primárny koncový ukazovateľ významne viac pacientov v skupine s budezonidom (78,9 %) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (42,1 %), čo preukazuje superioritu budezonidu nad placebom ($p < 0,010$). 63,2 % pacientov v skupine s mesalazínom dosiahlo remisiu ($p = 0,097$).

Autoimúna hepatitída

Klinická štúdia u pacientov s autoimunitnou hepatitídou

V prospektívnej, dvojito zaslepenej, randomizovanej multicentrickej štúdii bolo 207 pacientov s autoimunitnou hepatitídou (AIH) bez cirhózy, ktorí sa liečili s počiatočnými dennými dávkami 9 mg/deň budezonidu ($n=102$) po dobu 6 mesiacov alebo s 40 mg/deň prednizonu (znižených na 10 mg/deň, $n=105$). Na základe biochemickej remisie sa dávka budezonidu znižovala na 6 mg/deň. Počas štúdie pacienti dostávali tiež 1 – 2 mg/kg/deň azatioprinu. Kompletná biochemická remisia (t.j. normálne serové hladiny aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy) bez objavenia sa predefinovaných nežiaducich účinkov špecifických pre steroidy počas 6 mesiacov bola primárnym koncovým cieľom. Primárny koncový cieľ sa dosiahol u 47 % pacientov v budezonidovej skupine a u 18 % pacientov v prednizonovej skupine ($p < 0,001$).

Čo sa týka sekundárnych premenných účinnosti, v 6 mesiacoch bola kompletná biochemická remisia u 60 % pacientov v skupine s budezonidom a u 39 % pacientov v skupine s prednizonom ($p = 0,001$).

U 72 % pacientov v skupine s budezonidom a u 47 % pacientov v skupine s prednizonom sa nevyskytli nežiaduce účinky špecifické pre steroidy ($p < 0,001$). V liečených skupinách pacientov neboli žiadne rozdiely v priemernom poklese hodnôt hladiny IgG a

v poklese koncentrácie celkového γ -globulínu a tiež v znížení počtu pacientov so zvýšenými hodnotami hladiny IgG a zvýšenou koncentráciou celkového γ -globulínu.

Nezaslepená („open-label“) následná liečba počas ďalších 6 mesiacov bola ponúknutá všetkým pacientom po kontrolovanej, dvojito zaslepenej fáze. Celkovo 176 pacientov pokračovalo v tejto nezaslepenej fáze a dostávalo 6 mg/deň budezonidu v kombinácii s 1-2 mg/kg/deň azatioprinu. Počet pacientov s biochemickou remisiou a počet pacientov s úplnou odpoveďou (štatisticky nevýznamnou) bol stále vyšší v počiatočnej budezonidovej skupine (úplná odpoveď 60 % a biochemická remisia

68,2 % na konci nezaslepanej fázy) ako v pôvodnej skupine s prednizonom (úplná odpoveď 49 % a biochemická remisia 50,6 % na konci nezaslepanej fázy).

Klinická štúdia u pediatrických pacientov s autoimunitnou hepatítidou

Bezpečnosť a účinnosť budezonidu sa skúmala u 46 pediatrických pacientov (11 chlapcov a 35 dievčat) vo veku od 9 do 18 rokov v podskupine pacientov vo vyššie spomínanej klinickej štúdií. 19 pediatrických pacientov sa liečilo s budezonidom a 27 dostávalo aktívnu kontrolu (prednizon) na indukciu remisie s dennou dávkou 9 mg budezonidu. Po 6 mesiacoch v tejto štúdií 42 pediatrických pacientov pokračovalo počas ďalších 6 mesiacov v nezaslepanej, následnej liečbe s budezonidom. Počet úplných responderov (definovaných ako biochemická odpoveď, t.j. normalizácia pečeňových transamináz (AST, ALT) a žiadny výskyt nežiaducich účinkov špecifických pre steroidy) u pacientov ≤ 18 rokov bol podstatne nižší v porovnaní s dospelými pacientami. Nebol pozorovaný významný rozdiel medzi liečenými skupinami budezonidom a prednizonom. Po následnej liečbe s budezonidom počas ďalších 6 mesiacov, bol počet pediatrických pacientov s úplnou odpoveďou stále mierne nižší v porovnaní s dospelými pacientami, ale rozdiel medzi vekovými skupinami bol podstatne menší. Nebol pozorovaný významný rozdiel medzi počtom úplných responderov v skupine tých pacientov, ktorí boli pôvodne liečení s prednizonom a tými, ktorí pokračovali nepretržite v liečbe budezonidom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je systémová dostupnosť budezonidu u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s Crohnovou chorobou nalačno približne 9 – 13 %.

Distribúcia

Budezonid má veľký distribučný objem (približne 3 l/kg). Väzba na plazmatické proteíny je približne 85 – 90 %.

Biotransformácia

Budezonid sa intenzívne metabolizuje v pečeni (cca 90 %) na metabolity s nízkou glukokortikoidnou účinnosťou. Glukokortikoidný účinok hlavných metabolitov, 6β-hydroxybudezonidu a 16α – hydroxyprednizolónu (oba vznikajú cez CYP 3A), je nižší ako 1 % aktivity budezonidu.

Eliminácia

Priemerný eliminačný polčas po perorálnom podaní je asi 3 – 4 hodiny. Klírens budezonidu je približne 10 l/min.

Špeciálne skupiny pacientov (ochorenia pečene)

V závislosti od podstaty a závažnosti ochorenia pečene, metabolizmus budezonidu prostredníctvom CYP 3A môže byť u týchto pacientov znížený.

Špeciálne vlastnosti lieku Budenofalk 3 mg:

Absorpcia

Gastrorezistentné kapsuly lieku Budenofalk 3 mg, ktoré obsahujú gastrorezistentné pelety, majú v dôsledku špecifického obalu peliet oneskorú absorpciu o 2- – 3 hodiny. U zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s Crohnovou chorobou sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie budezonidu po užití jednotlivej dávky (1 kapsula) pred jedlom 1- – 2 ng/ml po 5 hodinách. Maximálne uvoľňovanie teda nastáva v terminálnom ileu a céku - hlavnej oblasti zápalu u Crohnovej choroby.

U pacientov s ileostómiou uvoľnenie budezonidu z lieku je porovnateľné s uvoľňovaním u zdravých ľudí a pacientov s Crohnovou chorobou. U pacientov s ileostómiou približne 30- – 40 % uvoľneného

budezonidu bolo zistených v oblasti stómie. To ukazuje, že významné množstvo budezonidu z kapsúl lieku Budenofalk 3 mg je transportovaný cez hrubé črevo.

Súbežná konzumácia jedla môže oneskoriť prechod tráviacim traktom o 2 až 3 hodiny. V takom prípade je absorpcia oneskorená o 4- – 6 hodín. Nie je to však spojené so znížením stupňa absorpcie. Špeciálne skupiny pacientov (ochorenia pečene)

Systémová dostupnosť budezonidu môže byť u pacientov s poruchami funkcie pečene zvýšená, ako sa ukázalo u pacientov s autoimunitnou hepatitídou. Keď sa funkcie pečene zlepšia, metabolizmus budezonidu sa upraví.

U pacientov v neskorom štádiu primárnej biliárnej cirhózy (PBC fáza IV) bola dostupnosť budezonidu signifikantne vyššia ako u pacientov v skorom štádiu primárnej biliárnej cirhózy (PBC fáza I/II): v priemere bola plocha pod krivkou po opakovanej dávke 3-krát 3 mg budezonidu denne 3-násobne väčšia.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika budezonidu sa hodnotila u 12 pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou (vek: od 5 do 15 rokov). Po následnom podaní viacnásobnej dávky budezonidu (3 x 3 mg budezonidu počas jedného týždňa) bola stredná hodnota AUC budezonidu počas dávkovacieho intervalu okolo 7 ng h/ml a C_{max} okolo 2 ng/ml. Dostupnosť perorálneho budezonidu (3 mg, jednorazová dávka) u pediatrických pacientov bola podobná ako u dospelých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom perorálnom podaní budezonidu u potkanov (dávka porovnateľná s tou, ktorá sa používa u ľudí) bolo pozorované zníženie počtu leukocytov (hlavne lymfocytov), regresia týmu a atfia kôry nadobličiek v dôsledku inaktivity. V prsných žľazách došlo k zvýšeniu proliferácie mliekovodov a sekrečnej aktivity. V dlhodobej štúdi (104 týždňov) u potkaních samíc bol znížený hematokrit, hemoglobín a počet červených krviniek. V tej istej dávkovej skupine bola pozorovaná tendencia k zvýšeniu počtu neutrofilov a k zníženiu počtu lymfocytov, eozinofilov a normocytov. Počet lymfocytov bol výrazne znížený (imunosupresívny účinok) a alkalická fosfatáza bola mierne zvýšená len u samcov.

U psov bol hematokrit znížený, alkalická fosfatáza a alanínaminotransferáza boli zvýšené, lymfatický systém a nadobličky boli atrofované, počet myokardiálnych tukových buniek a obsah hepatálneho glykogénu bol zvýšený (hepatomegália).

Mutagenita

Budezonid neprejavil v početných testoch *in vitro* a *in vivo* žiadne mutagénne účinky.

Karcinogenita

U potkaních samcov liečených budezonidom po dobu 104 týždňov sa vyvinuli ložiská s mierne zvýšeným počtom bazofilov v pečeni.

Štúdie na karcinogenitu ukázali zvýšenú incidenciu výskytu primárnej hepatocelulárnej neoplázie (0,025 a 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti/deň), astrocytómu (u potkaních samcov, 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti/deň) a prsného tumoru (u potkaních samičiek, 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti/deň). Tieto tumory sa pravdepodobne vyvinú ako následok zvýšenej metabolickej záťaže na pečeň a anabolických účinkov. Nálezy teda reprezentujú skupinový efekt s možným zapojením steroidných receptorov.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách u viacerých druhov mali glukokortikoidy teratogénny účinok (rázštep podnebia, malformácie kostry). Klinická relevancia týchto nálezov pre ľudí nie je známa. Subkutánne podaný budezonid u hlodavcov preukázal zmeny známe po iných glukokortikoidoch.

Štúdie na zvieratách takisto preukázali, že podávanie syntetických glukokortikoidov počas breživosti môže viesť k zvýšenému riziku retardácie intrauterinného rastu a môže prispievať ku

kardiovaskulárnym a/alebo metabolickým ochoreniam v dospelosti, ako aj k trvalej zmene hustoty glukokortikoidných receptorov, pohybu neurotransmiterov a správania sa.

Účinná látka budezonid predstavuje enviromentálne riziko pre vodné životné prostredie, najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cukrové pelety:

sacharóza
kukuričný škrob
monohydrát laktózy
povidón K 25

Gastrorezistentný obal:

kopolymér kyseliny metakrylovej a metylmetrakrylátu (1:1) (Eudragit L 100)
kopolymér kyseliny metakrylovej a metylmetrakrylátu (1:2) (Eudragit S 100)
amónium-metakrylátový kopolymér (typ B) (Eudragit RS)
amónium-metakrylátový kopolymér (typ A) (Eudragit RL)
trietylitrát
mastenec

Kapsula:

želatína
čistená voda
oxid titaničitý (E 171)
erythrozín (E 127)

červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý(E 172)
nátriumlaurylsulfát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PVDC blistrové pásy.

Veľkosť balenia: 50, 100 gastrorezistentných kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr.Falk Pharma GmbH GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0041/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.júla 2009.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026