

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Budenofalk Uno 9 mg granulat dojelitowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna saszetka zawiera 9 mg budezonidu (*Budesonidum*)

Substancje pomocnicze: jedna saszetka zawiera 828 mg sacharozy, 36 mg laktozy jednowodnej i 900 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat dojelitowy.

Granulki białe lub prawie białe o zapachu cytrynowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wywołanie remisji ostrego kolagenowego zapalenia jelita grubego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dorośli w wieku > 18 r.ż.:

Zalecana dawka dobową to jedna saszetka (zawierająca 9 mg budezonidu w postaci granulatu dojelitowego) raz na dobę rano, około pół godziny przed posiłkiem.

Pacjenci pediatryczni (≤ 18 r.ż.):

Preparatu Budenofalk Uno nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Z uwagi na niewystarczającą ilość danych nie można ustalić określonych zaleceń dawkowania w tej populacji (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Sposób podawania:

Podanie doustne.

Zawartość jednej saszetki należy przyjąć przed śniadaniem. Granulki należy umieścić na języku i połknąć w całości z dużą ilością płynu (np. szklanką wody). Granulek nie należy żuć lub rozkruszać aby uniknąć uszkodzenia odpornej na działanie enzymów trawiennych otoczki granulek. Przedwczesny rozpad granulek wpłynie w niemożliwy do przewidzenia sposób na rozmieszczenie leku.

Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 8 tygodni.

Nie należy gwałtownie przerywać leczenia preparatem Budenofalk Uno. Pod koniec leczenia preparat Budenofalk Uno należy podawać w wydłużonych odstępach czasu, tj. co drugi dzień do dwóch tygodni. Następnie leczenie może być zakończone.

4.3 Przeciwwskazania

Preparatu Budenofalk Uno nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na budezonid lub na którykolwiek z pozostałych składników leku
- marskość wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie preparatem Budenofalk Uno powoduje mniejsze stężenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów w porównaniu do konwencjonalnych glikokortykosteroidów doustnych. Zamiana z innego glikokortykosteroidu może spowodować wystąpienie objawów związanych ze zmniejszeniem stężenia glikokortykosteroidów we krwi. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z gruźlicą, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą, chorobą wrzodową, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, wywiadem rodzinnym w kierunku jaskry lub innym stanem, w którym glikokortykosteroidy mogą wywoływać działania niepożądane.

Mogą wystąpić ogólnoustrojowe objawy związane z działaniem glikokortykosteroidów, szczególnie w przypadku przyjmowania wysokich dawek przez długi czas. Objawy te mogą obejmować zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienia wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę oraz bardzo rzadko szeroki zakres zaburzeń psychicznych/zachowania (patrz punkt 4.8).

Zakażenie: zahamowanie odpowiedzi zapalnej oraz czynności układu immunologicznego zwiększa podatność na zakażenie oraz stopień ciężkości jego przebiegu. Należy dokładnie rozważyć ryzyko zaostrzenia zakażenia bakteryjnego, grzybiczego, pełzakowego oraz wirusowego podczas leczenia glikokortykosteroidami. Obraz kliniczny może być często atypowy, a ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i gruźlica, mogą być maskowane, w związku z czym rozpoznanie jest często stawiane w zaawansowanym stadium choroby.

Ospa wietrzna: ospa wietrzna stanowi szczególny problem, ponieważ ta w normalnych warunkach łagodnie przebiegająca choroba może być śmiertelna u pacjentów z obniżoną odpornością. Pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na ospę wietrzną, należy pouczyć, aby unikali kontaktów z osobami chorymi na ospę wietrzną lub półpasiec, aby w razie ekspozycji niezwłocznie zgłosili się do lekarza. W przypadku pacjentów pediatrycznych powyższe zalecenia należy przekazać rodzicom. Bierną immunizację za pomocą immunoglobuliny *Varicella zoster* (VZIG) należy zastosować u nieuodpornionych pacjentów, którzy otrzymują glikokortykosteroidy działające ogólnie lub otrzymali je w ciągu ostatnich 3 miesięcy; Immunoglobulinę należy podać w ciągu 10 dni od ekspozycji na ospę wietrzną. W przypadku potwierdzenia ospy wietrznej konieczna jest specjalistyczna opieka i

natychmiastowe leczenie. Nie należy odstawiać glikokortykosteroidów, konieczne może być zwiększenie dawki.

Odra: pacjenci z osłabioną odpornością, którzy mieli kontakt z odra, powinni, jeśli to możliwe, otrzymać odpowiednią immunoglobulinę jak najszybciej po ekspozycji na chorobę.

Żywe szczepionki: nie należy stosować żywych szczepionek u pacjentów przewlekłe stosujących glikokortykosteroidy. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Przeprowadzone badania z udziałem pacjentów w późnym stadium pierwotnej żółciowej marskości wątroby (primary biliary cirrhosis; PBC) z marskością wątroby wskazują, że u wszystkich pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby może wystąpić zwiększenie ogólnoustrojowej dostępności budezonidu.

Jednakże, u pacjentów z chorobami wątroby bez marskości wątroby, budezonid podawany w dawce dobowej 9 mg był bezpieczny i dobrze tolerowany. Brak jest wystarczających danych potwierdzających konieczność specyficznych zaleceń dawkowania u pacjentów z chorobami bez marskości wątroby lub tylko z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Inne:

Glikokortykosteroidy mogą powodować zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcje na bodźce stresowe. W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub narażenia na inny rodzaj stresu zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów działających ogólnie.

Należy unikać jednoczesnego podawania ketokonazolu lub innych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Preparat Budenofalk Uno zawiera laktozę, sacharozę i sorbitol. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy lub fruktozy, niewłaściwym wchłanianiem glukozy i galaktozy, niedoborem sacharazy-izomaltazy, niedoborem laktazy typu Lapp lub wrodzonym niedoborem laktazy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Glikozydy nasercowe

Działanie glikozydów może być nasilone przez niedobór potasu.

Saluretyki

Wydalenie potasu może być przyspieszone.

Interakcje farmakokinetyczne

Cytochrom P450:

– Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie doustne ketokonazolu w dawce 200 mg raz na dobę zwiększało stężenie osoczowe budezonidu (3 mg w dawce pojedynczej) około 6-krotnie. W przypadku podawania ketokonazolu po 12 godzinach od podania budezonidu stężenie wzrastało około 3-krotnie. Ze względu na brak wystarczających danych do wydania zaleceń odnośnie dawkowania należy unikać podawania tych leków jednocześnie. Pozostałe silne inhibitory CYP3A4, takie jak rytonawir, itraconazol oraz klarytromycyna i sok grejpfrutowy również powodują znaczące zwiększenie stężenia osoczowego budezonidu. W takich przypadkach należy unikać stosowania budezonidu.

– Induktory CYP3A4

Związki lub leki, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, które indukują CYP3A4, mogą obniżać ogólnoustrojową, ale także miejscową ekspozycję na budezonid w błonach śluzowych jelita. Konieczne może być dostosowanie dawki budezonidu (np. zastosowanie 3 mg budezonidu w kapsułkach).

– Substraty CYP3A4

Związki lub leki metabolizowane przez CYP3A4 mogą być konkurencyjne w stosunku do budezonidu. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia osoczowego budezonidu, jeśli substancja konkurująca posiada silniejsze powinowactwo do CYP3A4 lub, jeśli budezonid wiąże się silniej do CYP3A4, stężenie substancji konkurującej w osoczu może być podwyższone i konieczne będzie dostosowanie/zmniejszenie dawki tego leku.

Podwyższone stężenia osoczowe oraz nasilenie działania glikokortykosteroidów obserwowano u kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub doustne środki antykoncepcyjne, ale zjawisko to nie występowało w przypadku doustnego przyjmowania niskich dawek złożonych preparatów antykoncepcyjnych.

Cymetydyna przyjmowana w zalecanych dawkach w skojarzeniu z budezonidem miała niewielki i nieistotny wpływ na farmakokinetykę budezonidu. Omeprazol nie wpływał na farmakokinetykę budezonidu.

Związki wiążące steroidy:

Teoretycznie nie można wykluczyć potencjalnych interakcji z syntetycznymi żywicami wiążącymi glikokortykosteroidy, takimi jak cholestyramina oraz z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy. W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Budenofalk Uno interakcje te mogą prowadzić do osłabionego działania budezonidu. W związku z tym leków tych nie należy przyjmować jednocześnie, lecz z zachowaniem co najmniej 2-godzinnego odstępu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Należy unikać podawania leku podczas ciąży, chyba że istnieją istotne powody do leczenia preparatem Budenofalk Uno. Istnieje niewiele danych dotyczących kobiet po rozwiązaniu, które stosowały budezonid doustnie. Chociaż dane dotyczące stosowania budezonidu w postaci inhalacji u licznej grupy kobiet ciężarnych wskazują na brak działań niepożądanych, należy brać pod uwagę że maksymalne stężenie budezonidu w surowicy krwi będzie wyższe po zastosowaniu preparatu Budenofalk Uno w porównaniu do budezonidu w postaci inhalacji.

U ciężarnych zwierząt wykazano, że budezonid, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, powoduje nieprawidłowości w rozwoju płodu (patrz także punkt 5.3). Nie ustalono znaczenia tej obserwacji u ludzi.

Laktacja

Budezonid przenika do mleka matki (dane dotyczące laktacji dotyczą stosowania preparatu w postaci inhalacji).

Jakkolwiek, przewiduje się że stosowanie preparatu Budenofalk Uno w zalecanych dawkach terapeutycznych może mieć niewielki wpływ na dzieci karmione piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie budezonidu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu budezonidu na płodność u ludzi. U badanych zwierząt nie wykazano zaburzeń płodności po zastosowaniu budezonidu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano następujące działania niepożądane oraz ich częstości występowania po podaniu preparatu Budenofalk Uno:

Bardzo rzadkie (<1/10 000), łącznie z pojedynczymi przypadkami:

- *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* obrzęk nóg, zespół Cushinga
- *Zaburzenia układu nerwowego:* guz rzekomy mózgu (w tym tarcza zastoinowa) u młodzieży
- *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:* zaparcia
- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:* rozsiany ból mięśni i osłabienie, osteoporoza
- *Zaburzenia ogólne:* zmęczenie, złe samopoczucie

Niektóre z działań niepożądanych zgłaszano po długotrwałym stosowaniu leku.

Rzadko mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo. Te działania niepożądane zależą od dawki, czasu trwania leczenia, jednocześnie lub poprzednio stosowanych innych glikokortykosteroidów oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Badania kliniczne wykazały, że częstość występowania działań niepożądanych związanych z glikokortykosteroidami jest niższa w przypadku preparatu Budenofalk Uno (o około połowę) w porównaniu do równoważnych dawek prednizolonu podawanego doustnie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zakłócanie odpowiedzi immunologicznej (np. zwiększone ryzyko zakażeń).

Zaostrzenie lub ponowne wystąpienie objawów pozajelitowych (w szczególności ze strony skóry i stawów) może nastąpić po zmianie leczenia z glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym na budezonid o działaniu miejscowym.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zespół Cushinga: twarz księżycowata, otyłość tułowia, obniżona tolerancja glukozy, cukrzyca, zatrzymywanie sodu z powstawaniem obrzęku, nasilone wydalenie potasu, brak aktywności lub atrofia nadnerczy, opóźnienia wzrostu u dzieci, zaburzenie wydzielania hormonów płciowych (np. brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja).

Zaburzenia psychiczne

Depresja, drażliwość, euforia

Ponadto bardzo rzadko może wystąpić szeroki zakres zaburzeń psychicznych/ zachowań.

Zaburzenia oka

Jaskra, zaćma

Zaburzenia naczyń

Nadciśnienie, zwiększone ryzyko zakrzepicy, zapalenie naczyń (objaw odstawienia po leczeniu długotrwałym)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Ból brzucha, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka alergiczna, czerwone prążki, wybroczyny, siniaki, trądzik steroidowy, wydłużone gojenie ran, kontaktowe zapalenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Aseptyczna martwica kości (kości udowej oraz główki kości ramiennej)

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie są znane żadne przypadki przedawkowania budezonidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykosteroidy działające miejscowo
Kod ATC: A07EA06

Dokładny mechanizm działania budezonidu w leczeniu choroby zapalnej jelit nie został do końca poznany. Dane z badań farmakologicznych oraz kontrolowanych badań klinicznych wyraźnie wskazują, że mechanizm działania granulatu dojelitowego opiera się głównie na działaniu miejscowym w jelitach. Budezonid jest glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym. W dawkach klinicznie równoważnych glikokortykosteroidom o działaniu ogólnym, budezonid powoduje znacznie mniejsze zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz ma mniejszy wpływ na markery stanu zapalnego.

Budenofalk Uno wykazuje zależny od dawki wpływ na stężenie osoczowe kortyzolu, które przy zalecanej dawce 9 mg budezonidu/ dobę jest znacząco niższe niż w przypadku klinicznie równoważnych dawek glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ze względu na specyficzną otoczkę preparatu Budenofalk Uno występuje faza opóźnienia, wynosząca 2-3 godziny. U zdrowych ochotników na czczo średnie maksymalne stężenie osoczowe budezonidu wynosiło 2,2 ng/ml po około 6 godzinach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 9 mg budezonidu w postaci granulatu dojelitowego.

W badaniu, w którym podawano jednokrotną dawkę 3 mg budezonidu w postaci granulatu dojelitowego, wykazano, że przyjmowanie leku z jedzeniem może opóźniać uwalnianie

granulatu z żołądka o około 2-3 godziny, wydłużając fazę opóźnienia do około 4-6 godzin, bez zmiany stopnia wchłaniania.

Dystrybucja

Budezonid charakteryzuje się wysoką objętością dystrybucji (około 3 l/kg). Stopień wiązania z białkami osocza wynosi przeciętnie 85-90%.

Biotransformacja

Budezonid podlega licznym przemianom metabolicznym w wątrobie (około 90%) do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6-beta-hydroksybudezonidu i 16-alfa-hydroksyprednizolonu stanowi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Wydalanie

Okres półtrwania fazy eliminacji wynosi przeciętnie około 3-4 godzin. Dostępność ogólnoustrojowa u zdrowych ochotników, jak również u pacjentów na czczo z chorobą zapalną jelit wynosi około 9-13%. Klirens budezonidu wynosi około 10-15 l/min. Budezonid jest wydalany jedynie w śladowych ilościach przez nerki.

Specjalne grupy pacjentów (choroby wątroby)

Znacząca ilość budezonidu jest metabolizowana przez wątrobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa budezonidu może być zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z uwagi na zmniejszenie metabolizmu budezonidu przez enzym CYP3A4. Powyższe zależy od rodzaju i nasilenia choroby wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne w badaniach toksyczności ostrej, subchronicznej oraz chronicznej budezonidu wykazują zanik grasicy oraz kory nadnerczy i zmniejszenie poziomu limfocytów. Powyższe działania występowały w mniejszym lub w takim samym stopniu co w przypadku pozostałych glikokortykosteroidów. Tak jak w przypadku pozostałych glikokortykosteroidów oraz w zależności od dawki i czasu trwania leczenia oraz w zależności od choroby, powyższe działania glikokortykosteroidów mogą mieć również znaczenie u ludzi.

Budezonid nie wykazywał działania mutagennego w wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

W badaniach toksyczności przewlekłej budezonidu u szczurów obserwowano nieznacznie podwyższoną częstość występowania nacieków z granulocytów zasadochłonnych w wątrobie, z kolei w badaniach kancerogenności obserwowano podwyższoną częstość występowania pierwotnych nowotworów wątroby, gwiaździka (u samców szczura) oraz guzów sutka (samice szczura). Rozwój tych guzów był prawdopodobnie związany z działaniem swoistego receptora glikokortykosteroidowego, zwiększeniem obciążenia metabolicznego oraz działania anabolicznego w wątrobie – działaniami znanymi z innych badań glikokortykosteroidów na szczurach, w związku z czym reprezentującymi działanie tej klasy leków.

Budezonid nie wywierał żadnego wpływu na płodność u szczurów. U ciężarnych zwierząt wykazano, że budezonid, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, powoduje obumarcie płodu i nieprawidłowości w rozwoju płodu (mniejszy rozmiar miotu, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodów i nieprawidłowy rozwój szkieletowy). Niektóre glikokortykosteroidy powodowały rozszczep podniebienia u zwierząt. Jednak znaczenie tych obserwacji u ludzi nie zostało określone (patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka (składa się z sacharozy i skrobi kukurydzianej)
Laktoza jednowodna
Powidon K25
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:2)
Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Amonowego metakrylanu kopolimer (typ A)
Trietylu cytrynian
Talk
Guma ksantan
Sorbitol
Kwas cytrynowy bezwodny
Sukraloza
Aromat cytrynowy (Evogran Lemon Flavour 301686)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka z Poliester/Aluminium/PE.

Wielkości opakowań: 15, 20, 30, 50, 60 saszetek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Niemcy
Telefon: +49 (0)761 1514-0

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
18424

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
2011-09-30

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO
2012-11-14