

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno vrečko obsahuje budezonid v množstve 9 mg.

Pomocné látky so známym účinkom: jedno vrečko obsahuje 828 mg sacharózy, 36 mg monohydrátu laktózy a 900 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentný granulát

Biely až sivobiely granulát a biely až bledožltý prášok s citrónovou príchuťou, naplnené v jednom vrečku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Indukcia remisie u pacientov s miernou až stredne ťažkou Crohnovou chorobou u pacientov s postihnutím ilea a/alebo vzostupného hrubého čreva.

Indukcia remisie u pacientov s aktívnou mikroskopickou kolitídou u dospelých vo veku  $\geq 18$  rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Crohnova choroba a mikroskopická kolitída*

##### Dospelí > 18 rokov

Odporúčaná denná dávka je jedno vrečko (obsahuje gastrorezistentný granulát s 9 mg budezonidu) jedenkrát denne ráno približne 30 minút pred jedlom.

##### Pediatrická populácia

Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát sa nemá podávať deťom a adolescentom, pretože nie sú dostatočné skúsenosti s užívaním lieku v tejto vekovej skupine.

##### Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Nie sú žiadne zvláštne odporúčania pre dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou (pozri časť 5.2).

### Pacienti s poškodením funkcie pečene

Keďže informácie pre túto skupinu pacientov sú obmedzené, nie sú žiadne zvláštne odporúčania pre dávkovanie (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

### Spôsob podávania

#### Perorálne použitie

Obsah jedného vrečka treba užiť pred raňajkami. Granulát treba umiestiť na jazyk a celý prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohár vody). Granulát sa nemá žuť ani hrýzť, aby sa vyhlo poškodeniu gastrorezistentného obalu granulátu. Predčasné rozpustenie môže ovplyvniť pôsobenie lieku nepredvídateľným spôsobom.

### Trvanie liečby

Liečba má byť limitovaná na 8 týždňov.

### Ukončenie liečby

Liečba Budenofalkom 9 mg gastrorezistentným granulátom sa nemá náhle prerušovať. Na konci liečby sa má Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát podávať v dlhších dávkovacích intervaloch, t. j. každý druhý deň počas dvoch týždňov. Potom môže byť liečba ukončená.

## **4.3 Kontraindikácie**

Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát sa nesmie používať u pacientov:

- s precitlivosťou na účinnú látku 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 9 mg gastrorezistentným granulátom sú systémové hladiny steroidov nižšie v porovnaní s konvenčnými perorálnymi glukokortikosteroidmi. Po zmene terapie z iných glukokortikosteroidov na Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát 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 k tomu, že mechanizmus účinku budenozidu 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 sa (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 a

klinickej manifestácii a ťažké 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 blízkemu 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 neimúnnych 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 9 mg gastrorezistentný granulát obsahuje laktózu, sacharózu a sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy alebo fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie, deficitu sacharázy a izomaltázy, celkovým deficitom laktázy alebo kongenitálnou deficienciou laktázy nesmú užívať tento liek.

## 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 nežiaducich účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových nežiaducich 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, klaritromycín 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 (použitím napr. kapsúl Budenofalk 3mg).

##### – *substráty pre CYP3A*

Liečivá alebo lieky, ktoré sú metabolizované CYP3A4 môžu byť kompetítormi budezonidu. Ak je afinita kompetítora k CYP3A4 silnejšia, môže to viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie budezonidu alebo, ak budezonid vykazuje silnejšiu väzobnú afinitu k CYP3A4, 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 9 mg gastrorezistentným granulátom, 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

Podávanie počas tehotenstva sa treba vyhnúť, pokiaľ nie sú závažné dôvody na liečbu Budenofalkom 9 mg gastrorezistentným granulátom. 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 9 mg gastrorezistentným granulátom 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 9 mg gastrorezistentného granulátu v terapeutických dávkach budú slabé. Lekár musí rozhodnúť, či preruší dojčenie alebo preruší/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 žien. 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	frekvencia podľa konvencií MedDRA	Nežiaduca reakcia
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	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
<u>Poruchy oka</u>	Zriedkavé	Glaukóm, katarakta, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>frekvencia podľa konvencií MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	Časté	Dyspepsia, bolesť brucha
	Menej časté	Dvanástnikový alebo žalúdočný vred
	Zriedkavé	Pankreatitída
	Veľmi zriedkavé	Zápcha
<u>Poruchy imunitného systému</u>	Časté	Zvýšené riziko infekcií
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	Časté	Svalová a kĺbová bolesť, svalová slabosť a záškľby, osteoporóza
	Zriedkavé	Osteonekróza
<u>Poruchy nervového systému</u>	Časté	Bolesti hlavy
	Veľmi zriedkavé	Nepravý nádor mozgu vrátane papilodému u adolescentov
<u>Psychické poruchy</u>	Časté	Depresia, podráždenosť, eufória
	Menej časté	Psychomotorická hyperaktivita, úzkosť
	Zriedkavé	Agresia
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	Časté	Alergický exantém, petéchie, spomalené hojenie rán, kontaktná dermatitída
	Zriedkavé	Ekchymózy
<u>Poruchy ciev</u>	Veľmi zriedkavé	Zvýšené riziko trombózy, vaskulitídy (syndróm z vysadenia po dlhodobej liečbe)
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	Veľmi zriedkavé	Únava, malátnosť

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 9 mg gastrorezistentného granulátu 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).

#### 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: Črevné protizápalové liečivá, kortikosteroidy na lokálne použitie, budezonid, ATC kód: A07EA06

Presný mechanizmus účinku budezonidu v liečbe zápalových ochorení čriev nie je celkom známy. Údaje z klinických farmakologických štúdií a kontrolovaných klinických skúšaní výrazne ukazujú, že spôsob účinku Budenofalku gastrorezistentného granulátu je založený primárne na lokálnom pôsobení v čreve. Budezonid je glukokortikosteroid s vysokým lokálnym protizápalovým účinkom. Na úrovni dávok ekvivalentných pre systémové glukokortikosteroidy spôsobuje budezonid signifikantne nižšiu supresiu osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička a vykazuje slabší účinok na zápalové markerové bunky.

Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát má vplyv na hladiny kortizolu v plazme v závislosti od dávky. Pri odporúčanom dávkovaní 9 mg budezonidu denne je tento vplyv signifikantne nižší ako pri užívaní systémových glukokortikosteroidov v ekvivalentne klinicky účinných dávkach.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Crohnova choroba*

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s dvojitým placebom u pacientov s miernou až stredne ťažkou Crohnovou chorobou ( $200 < \text{CDAI} < 400$ ) s postihnutím vyústenia ilea a/alebo vzostupného hrubého čreva bol porovnávaný účinok 9 mg budezonidu v jednej dennej dávke (9 mg raz denne) s liečbou s 3 mg budezonidu podávanými trikrát denne (3 mg trikrát denne).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov v remisii ( $\text{CDAI} < 150$ ) v 8. týždni. Celkovo 471 pacientov bolo zaradených do štúdie (celková analýza súboru, FAS), 439 pacientov bolo hodnotených v rámci protokolu (analýza súboru podľa protokolu, PP). Neboli zistené žiadne významné rozdiely v základných charakteristikách v oboch skupinách pacientov. V analýze zhody demonštrujúcej rovnakú účinnosť budezonidu 9 mg raz denne v porovnaní s 3 mg budezonidu trikrát denne bolo zistené, že remisia bola u 71,3% pacientov v skupine, ktorá bola liečená 9 mg dávkou raz denne a u 75,1% v skupine (PP) pacientov liečených 3 mg trikrát denne ( $p = 0,01975$ ).

Žiadne závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liekom neboli hlásené.

##### *Mikroskopická kolitída*

#### Klinické štúdie použitia pri indukcii remisie pri kolagénovej kolitíde

Účinnosť a bezpečnosť budezonidu pri indukcii remisie pri kolagenovej kolitíde sa vyhodnocovali v dvoch prospektívnych, dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách u pacientov s aktívnou kolagenovou kolitídou.

V jednej štúdii bolo randomizovaných 30 pacientov na liečbu 9 mg budezonidu denne, 25 pacientov na liečbu 3 g mesalazínu denne a 37 na podávanie placeba. Primárnou premennou účinnosti bola miera počtu pacientov v klinickej remisii definovanej ako  $\leq 3$  stolice za deň. Primárny koncový ukazovateľ dosiahlo 80 % pacientov liečených budezonidom, 44 % pacientov liečených mesalazínom a 59,5 % pacientov v skupine s placebom (budezonid oproti placebo = 0,072). Podľa inej definície klinickej remisie zohľadňujúcej aj konzistenciu stolice, t. j. priemerne  $< 3$  stolice za deň a priemerne  $< 1$  vodnatá stolica za deň v priebehu posledných 7 dní pred posledným podaním skúšaného lieku, dosiahlo remisiu 80 % pacientov v skupine s budezonidom, 32,0 % pacientov v skupine s mesalazínom a 37,8 % pacientov v skupine s placebom (budezonid oproti placebo:  $p < 0,0006$ ). Budezonid bol bezpečný a dobre znášaný. Žiadny z nežiaducich účinkov v skupine s budezonidom sa nepovažoval za súvisiaci s liekom.

V ďalšej štúdií bolo randomizovaných 14 pacientov na liečbu 9 mg budezonidu denne a 14 pacientov bolo randomizovaných na podávanie placebo. Primárnou premennou účinnosti bola klinická odpoveď definovaná ako pokles na  $\leq 50\%$  z počiatkovej aktivity ochorenia s klinickou aktivitou ochorenia definovanou ako počet stolíc v priebehu posledných 7 dní. Klinickú odpoveď dosiahlo 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 nevyskytli žiadne závažné nežiaduce liekové reakcie.

#### Klinická štúdia použitia pri indukcii remisie pri lymfocytovej kolitíde

Klinická účinnosť a bezpečnosť budezonidu pri indukcii remisie pri lymfocytovej kolitíde sa vyhodnocovali v prospektívnej, dvojito zaslepenej, dvojitozaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií u pacientov s aktívnou lymfocytovou kolitídou.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera klinickej remisie definovaná ako maximálne 21 stolíc, z ktorých bolo najviac 6 stolíc vodnatých, v priebehu posledných 7 dní pred poslednou kontrolou.

Randomizovaných bolo 57 pacientov (po 19 pacientov v skupine s budezonidom, v skupine s mesalazínom a v skupine s placebom), pričom užíli aspoň jednu dávku skúšaného lieku (budezonid: 9 mg jedenkrát denne; mesalazín: 3 g jedenkrát denne). Liečba trvala 8 týždňov.

V potvrdzujúcej analýze dosiahlo primárny koncový ukazovateľ významne viac pacientov s skupine s budezonidom (78,9 %) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (42,1 %), čo preukázalo lepšiu účinnosť budezonidu než placebo ( $p = 0,010$ ). Z pacientov v skupine s mesalazínom dosiahlo 63,2 % klinickú remisiu ( $p = 0,097$  v porovnaní s placebom).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

V dôsledku špecifického obalu granulátu má liek Budenofalk 9 mg gastrorezistentný granulát oneskorenú absorpciu o 2-3 hodiny. U zdravých dobrovoľníkov sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie budezonidu po užití jednej perorálnej dávky Budezonidu 9 mg gastrorezistentného granulátu pred jedlom 2,2 ng/ml približne po 6 hodinách.

Štúdia s jednotlivou dávkou budezonidu 3 mg gastrorezistentného granulátu ukázala, že 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.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

Budezonid podlieha extenzívnej biotransformácii v pečeni (cca 90 %) na metabolity s nízkou glukokortikoidnou účinnosťou. Glukokortikoidný účinok hlavných metabolitov, 6 $\beta$ -hydroxybudezonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednizolónu je nižší ako 1 % aktivity budezonidu.

### Eliminácia

Priemerný eliminačný polčas je asi 3-4 hodiny. Systémová dostupnosť u zdravých dobrovoľníkov ako aj u pacientov so zápalovými ochoreniami čriev na lačno je približne 9-13%. Klírens budezonidu je približne 10-15 l/min.

Budezonid je eliminovaný obličkami len minimálne ak vôbec.

### Osobitné skupiny pacientov (ochorenia pečene)

Významná časť budezonidu je metabolizovaná v pečeni. Systémová expozícia budezonidu sa môže zvýšiť u pacientov s poruchami funkcií pečene z dôvodu zníženia metabolizmu budezonidu prostredníctvom CYP3A4. Závisí to od druhu a závažnosti ochorenia pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje z akútnych, subchronických a chronických štúdií toxicity ukázali na atrofiu týmusu a kôry nadobličiek a zníženie počtu predovšetkým lymfocytov. Tieto účinky boli miernejšie alebo rovnako závažné ako bolo pozorované u ostatných glukokortikosteroidov. Podobne ako u iných glukokortikosteroidov a v závislosti od dávkovania a trvania liečby ako aj od druhu ochorenia môžu byť tieto steroidné účinky relevantné i pre človeka.

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

V chronických štúdiách na potkanoch liečených budezonidom boli pozorované ložiská s mierne zvýšeným počtom bazofilov v pečeni a štúdie na karcinogenitu ukázali zvýšenú incidenciu primárneho hepatocelulárneho karcinómu, astrocytómu (u samcov potkanov) a karcinómu mliečnej žľazy (u samíc potkanov). Tieto nádory vznikajú pravdepodobne ako následok účinku špecifických steroidných receptorov, zvýšenej metabolickej záťaže a anabolických účinkov na pečeň, ktoré sú známe na základe štúdií u potkanov aj s inými kortikosteroidmi a preto predstavujú skupinový účinok u tohto druhu.

Budezonid nemá žiadny účinok na fertilitu potkanov. Ukázalo sa, že podanie budezonidu, podobne ako iných glukokortikosteroidov, spôsobuje u gravidných zvierat smrť plodu a poruchy vývoja plodu (menší počet mláďat, retardáciu intrauterinného rastu plodu a malformácie kostry). U niektorých glukokortikoidov bolo zaznamenané, že spôsobujú u zvierat rásžtep podnebia. Relevantnosť týchto zistení pre človeka sa nepreukázala (pozri aj časť 4.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

amínio-metakrylátový kopolymér typ A (Eudragit RL)  
amínio-metakrylátový kopolymér typ B (Eudragit RS)  
kyselina citrónová (na úpravu pH)  
monohydrát laktózy  
citrónová príchuť  
stearát horečnatý  
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom 1:1 (Eudragit L 100)  
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom 1:2 (Eudragit S 100),  
povidón K 25  
sukralóza  
cukrové guľôčky (pozostávajúce z kukuričného škrobu a sacharózy)  
sorbitol (E420),  
trietyl-citrát  
mastenec  
xantánová guma

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Vrecko z Al/PE/PES fólie

Veľkosť balenia: 15, 20, 30, 50, 60 vreciek.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

56/0071/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. februára 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022