

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține budesonidă 9 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare plic conține zahăr 828 mg, lactoză monohidrat 36 mg și sorbitol (E420) 900 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule gastrorezistente

Granule de culoare albă până la aproape albă și pulbere de culoare albă până la galben deschis, cu aromă de lămâie, ambalate într-un singur plic.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Inducerea remisiei la pacienți cu boală Crohn activă cu localizare la nivelul ileonului și/sau colonului ascendent, de intensitate ușoară până la moderată.

Inducerea remisiei la pacienți cu colită microscopică activă la adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Boală Crohn și colită microscopică*

##### Adulți cu vârsta > 18 ani

Doza zilnică recomandată este un plic (cu granule gastrorezistente ce conțin budesonidă 9 mg) o dată pe zi, dimineața, cu aproximativ o jumătate de oră înainte de micul dejun.

##### Copii și adolescenți

Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente nu trebuie administrat la copiii și adolescenții, din cauza experienței insuficiente la această grupă de vârstă.

##### Pacienți cu insuficiență renală

Nu există recomandări specifice pentru doze la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Deoarece informațiile sunt limitate la această grupă de pacienți, recomandarea unei doze specifice nu poate fi efectuată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Conținutul unui plic trebuie luat înainte de micul dejun. Granulele trebuie plasate pe limbă și înghițite întregi, cu mult lichid (de exemplu un pahar cu apă). Granulele nu trebuie mestecate sau zdrobite, pentru a evita distrugerea filmului gastrorezistent al granulelor. Dezagregarea prematură va influența eliberarea medicamentului într-un mod imprevizibil.

### Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie limitată la 8 săptămâni.

### Încetarea tratamentului

Tratamentul cu Budenofalk Uno granule 9 mg gastrorezistente nu trebuie oprit brusc. La sfârșitul tratamentului, Budenofalk Uno granule 9 mg gastrorezistente trebuie administrat la intervale prelungite, adică o dată la două zile, timp de până la două săptămâni. După această perioadă, tratamentul poate fi oprit.

## **4.3 Contraindicații**

Budenofalk Uno granule 9 mg gastrorezistente nu trebuie utilizat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- ciroză hepatică.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul cu Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente determină concentrații sistemice mai mici ale hormonilor steroizi decât terapia orală convențională cu glucocorticosteroizi. Trecerea de la alt tratament cu glucocorticosteroizi poate determina simptome legate de modificarea concentrațiilor sistemice de steroizi.

Este necesară precauție la pacienții cu tuberculoză, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, ulcer peptic, glaucom, cataractă, cu antecedente familiale de diabet zaharat, cu antecedente familiale de glaucom sau orice altă afecțiune în care administrarea de glucocorticosteroizi poate provoca reacții adverse.

Acest medicament nu este adecvat pentru pacienți cu boală Crohn localizată la nivelul tractului gastrointestinal superior.

Deoarece acest medicament are predominant acțiune locală, este puțin probabil să fie eficace la pacienții care prezintă simptomele extraintestinale ale bolii (de exemplu cele care afectează pielea, ochii sau articulațiile).

Efectele sistemice ale glucocorticosteroizilor pot să apară, în special dacă sunt prescriși în doze mari și pe perioade prelungite. Astfel de efecte pot include sindromul Cushing iatrogen, supresia glandelor suprarenale, întârzierea creșterii, densitate minerală osoasă scăzută, cataractă, glaucom și o varietate largă de manifestări psihice/comportamentale (vezi pct. 4.8).

### Infecții

Suprimarea răspunsului inflamator și a funcției sistemului imunitar cresc susceptibilitatea la infecții și severitatea lor. Riscul agravării infecțiilor bacteriene, fungice, amoebiene și virale în timpul tratamentului cu glucocorticosteroizi trebuie luat în considerare cu atenție. Tabloul clinic poate fi

adesea atipic și infecțiile grave, cum sunt septicemia și tuberculoza, pot fi mascate și, de aceea, pot atinge un stadiu avansat înainte de a fi diagnosticate.

#### Varicelă

Varicela reprezintă un motiv de îngrijorare deosebită, deoarece această boală minoră în mod normal poate fi letală la pacienții imunodeprimați. Pacienții fără antecedente certe de varicelă trebuie sfătuiți să evite contactul personal apropiat cu pacienții cu varicelă sau herpes zoster și, dacă sunt expuși, trebuie să se adreseze imediat medicului. Dacă pacientul este un copil, părinții trebuie să ia în considerare această recomandare de mai sus. La pacienții neimunizați expuși, care sunt tratați cu glucocorticosteroizi sistemici sau care au fost tratați în ultimele 3 luni, este necesară imunizarea pasivă cu imunoglobulină varicelo-zosteriană (IGVZ); aceasta trebuie administrată în decurs de 10 zile de la expunerea la varicelă. Dacă diagnosticul de varicelă este confirmat, boala necesită tratament urgent de specialitate. Administrarea de glucocorticosteroizi nu trebuie oprită și poate fi necesară creșterea dozei.

#### Rujeolă

Pacienților cu imunitatea compromisă, expuși la rujeolă, atunci când este posibil, trebuie să li se administreze imunoglobulină normală, cât mai repede posibil după expunere.

#### Vaccinuri

Vaccinurile vii nu trebuie administrate persoanelor care utilizează glucocorticosteroizi o lungă perioadă de timp. Răspunsul de formare a anticorpilor la alte vaccinuri poate fi diminuat.

#### Pacienți cu tulburări ale funcției hepatice

Pe baza experienței la pacienții aflați în ultimul stadiu al cirozei biliare primitive (CBP) și cu ciroză hepatică, este de așteptat o biodisponibilitate sistemică crescută a budesonidei la toți pacienții cu afectare severă a funcției hepatice. Cu toate acestea, administrarea de budesonidă în doze zilnice de 9 mg la pacienții cu afecțiuni hepatice non-ciroțice a fost sigură și bine tolerată. Nu există nicio dovadă că este necesară o doză recomandată specific pentru pacienții cu afecțiuni hepatice non-ciroțice sau pentru cei a căror funcție hepatică este doar ușor afectată.

#### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

#### Altele

Glucocorticosteroizii pot produce supresia axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene, reducând răspunsul la stres. Dacă pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale sau altor situații de stres, este recomandat tratamentul suplimentar cu un glucocorticosteroid cu efect sistemic.

Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente conține lactoză, zahăr și sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză sau fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază-izomaltază, deficit total de lactază sau deficit congenital de lactază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### *Glicozide cardiace*

Acțiunea glicozidei poate fi potențată de către deficitul de potasiu.

### *Diuretice*

Excreția potasiului poate fi accentuată.

### Interacțiuni farmacocinetice

#### *Citocromul P450*

##### – Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Administrarea orală a unei doze de 200 mg ketoconazol o dată pe zi a crescut concentrațiile plasmatice ale budesonidei (o doză unică de 3 mg) de aproximativ 6 ori în timpul administrării concomitente. Când ketoconazolul a fost administrat după 12 ore de la administrarea budesonidei, concentrațiile plasmatice au crescut de aproximativ 3 ori. Deoarece nu există date suficiente pentru a furniza recomandări privind dozele, administrarea concomitentă trebuie evitată.

Alți inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt ritonavir, itraconazol, claritromicină și suc de grepfrut pot, de asemenea, să determine o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ale budesonidei. De aceea, administrarea concomitentă cu budesonidă trebuie evitată.

##### – Inductori ai izoenzimei CYP3A4

Substanțele sau medicamentele cum sunt carbamazepina și rifampicina, care induc izoenzima CYP3A4, pot reduce expunerea sistemică, dar și expunerea locală la budesonidă la nivelul mucoasei intestinale. Poate fi necesară o ajustare a dozei de budesonidă (utilizând, de exemplu, budesonidă 3 mg capsule).

##### – Substraturi ale izoenzimei CYP3A4

Substanțele sau medicamentele care sunt metabolizate de izoenzima CYP3A4 pot fi în competiție cu budesonida. Administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrației plasmatice a budesonidei dacă substanța competitoră are o afinitate mai puternică pentru izoenzima CYP3A4 sau – dacă budesonida se leagă mai puternic la izoenzima CYP3A4 – concentrația plasmatică a substanței competitoră poate crește și poate fi necesară ajustarea dozei/reducerea dozei acestui medicament.

Au fost raportate concentrații plasmatice crescute și accentuarea efectelor glucocorticosteroizilor la femeile care utilizau, de asemenea, estrogeni sau contraceptive orale, dar acestea nu au fost observate în cazul utilizării contraceptivelor orale combinate cu doze mici de hormoni.

Cimetidina, administrată la dozele recomandate în asociere cu budesonida, are un efect mic, dar nesemnificativ asupra farmacocineticii budesonidei. Omeprazolul nu are niciun efect asupra farmacocineticii budesonidei.

#### *Substanțe care leagă steroizi*

Teoretic, interacțiunile potențiale cu rășinile sintetice care leagă steroizi, cum este colestiramina, și cu antiacidele nu pot fi excluse. Dacă sunt administrate în același timp cu Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente, astfel de interacțiuni pot determina o reducere a efectului budesonidei. De aceea, aceste preparate nu trebuie administrate simultan, ci la cel puțin două ore distanță.

Deoarece tratamentul cu budesonidă poate scădea funcția glandelor suprarenale, este posibil ca o analiză de stimulare cu ACTH pentru diagnosticarea insuficienței hipofizare să conducă la obținerea unor rezultate false (valori scăzute).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Administrarea în timpul sarcinii trebuie evitată dacă nu există motive convingătoare pentru tratamentul cu Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente. Există date limitate privind efectele asupra sarcinii după administrarea orală a budesonidei la om. Deși datele privind utilizarea inhalatorie a budesonidei la un număr mare de sarcini expuse nu indică reacții adverse, concentrația plasmatică maximă de budesonidă la om este de așteptat să fie mai mare în cazul tratamentului cu Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente comparativ cu administrarea inhalatorie de budesonidă. La animalele gestante, budesonida, similar altor glucocorticosteroizi, a demonstrat că produce anomalii ale dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3). Relevanța acestor constatări la om nu a fost stabilită.

### Alăptarea

Budesonida se excretă în laptele uman (sunt disponibile date privind eliminarea după utilizarea pe cale inhalatorie). Cu toate acestea, după administrarea Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente la dozele terapeutice, sunt anticipate doar efecte minore la copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu budesonidă, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectul budesonidei asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea nu a fost afectată după tratamentul cu budesonidă (vezi pct. 5.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se face pe baza următoarei convenții privind frecvența:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență conform convenției MedDRA</b>	<b>Reacție adversă</b>
<i><u>Tulburări metabolice și de nutriție</u></i>	Frecvente	Sindrom Cushing: de exemplu cu față în lună plină, obezitate tronculară, reducere a toleranței la glucoză, diabet zaharat, hipertensiune arterială, retenție de sodiu cu formare de edeme, excreție crescută a potasiului, inactivitate sau atrofie a corticosuprarenalei, stria rubra (vergeturi roșii), acnee steroidiană, tulburări ale secreției hormonilor sexuali (de exemplu amenoree, hirsutism, impotență).
	Foarte rare	Întârziere a creșterii la copil
<i><u>Tulburări oculare</u></i>	Rare	Glaucom, cataractă, vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
<i><u>Tulburări gastro-intestinale</u></i>	Frecvente	Dispepsie, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Ulcer gastric sau duodenal

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență conform convenției MedDRA</b>	<b>Reacție adversă</b>
	Rare	Pancreatită
	Foarte rare	Constipație
<i><u>Tulburări ale sistemului imunitar</u></i>	Frecvente	Creșterea riscului de apariție a infecțiilor
<i><u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u></i>	Frecvente	Durere musculară și articulară, slăbiciune musculară, contractură musculară, osteoporoză
	Rare	Osteonecroză
<i><u>Tulburări ale sistemului nervos</u></i>	Frecvente	Cefalee
	Foarte rare	Pseudotumori cerebrale, inclusiv edem papilar la adolescenți
<i><u>Tulburări psihice</u></i>	Frecvente	Depresie, iritabilitate, euforie
	Mai puțin frecvente	Hiperactivitate psihomotorie, anxietate
	Rare	Agresivitate
<i><u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u></i>	Frecvente	Exantem alergic, peteșii, întârziere a cicatrizării rănilor, dermatită de contact
	Rare	Echimoze
<i><u>Tulburări vasculare</u></i>	Foarte rare	Risc crescut de tromboză, vasculită (sindrom de întrerupere după tratamentul de lungă durată)
<i><u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u></i>	Foarte rare	Oboseală, stare generală de rău

Majoritatea reacțiilor adverse menționate în acest RCP sunt de așteptat, de asemenea, pentru tratamentul cu alți glucocorticosteroizi.

Ocazional, pot să apară reacții adverse tipice glucocorticosteroizilor sistemici. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză, durata tratamentului, administrarea concomitentă sau anterioară a altor glucocorticosteroizi și de sensibilitatea individuală.

Studiile clinice au arătat că frecvența reacțiilor adverse asociate glucocorticosteroizilor este mai mică în cazul administrării Budenofalk pe cale orală, comparativ cu tratamentul pe cale orală cu doze echivalente de prednisolon.

O exacerbare sau reapariția manifestărilor extraintestinale (în special afectarea pielii și articulațiilor) poate apărea la trecerea unui pacient de la tratamentul cu glucocorticosteroizi cu acțiune sistemică la budesonidă cu acțiune locală.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii 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 din România <http://www.anm.ro>.  
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
 București 011478- RO  
 e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu se cunosc cazuri de supradozaj cu budesonidă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi cu acțiune locală, codul ATC: A07EA06.

Mecanismul exact de acțiune al budesonidei în tratamentul bolii inflamatorii intestinale nu este pe deplin înțeles. Datele obținute din studiile de farmacologie clinică și din studiile clinice controlate arată că modul de acțiune al Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente este bazat predominant pe acțiunea locală la nivelul intestinului. Budesonida este un glucocorticosteroid cu efect antiinflamator local mare. La doze clinice echivalente glucocorticoizilor cu acțiune sistemică budesonida determină o supresie semnificativ mai scăzută a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene și are un efect mai scăzut asupra markerilor de inflamație.

Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente prezintă o influență dependentă de doză asupra concentrațiilor plasmatiche de cortizol care, la doza recomandată de 9 mg budesonidă pe zi, sunt semnificativ mai mici decât cele obținute în cazul administrării dozelor eficiente echivalente clinic de glucocorticosteroizi sistemici.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Boala Crohn*

Într-un studiu de tip dublu-orb, cu dublă mascare a formei farmaceutice, randomizat, efectuat la pacienți cu boală Crohn ușoară până la moderată ( $200 < \text{scor CDAI} < 400$ ), cu localizare la nivelul ileonului terminal și/sau colonului ascendent, a fost studiată eficacitatea unei doze de budesonidă 9 mg administrată o dată pe zi în comparație cu budesonidă 3 mg administrată de 3 ori pe zi.

Obiectivul primar de eficacitate urmărit a fost procentul de pacienți în remisiune clinică la săptămâna 8 ( $\text{CDAI} < 150$ ). În acest studiu au fost incluși în total 471 pacienți (set total de analize, FAS), iar 439 pacienți au efectuat setul de analize conform protocolului de studiu (per protocol, PP). Nu au fost diferențe relevante între caracteristicile inițiale ale celor două grupuri de tratament studiate. La momentul evaluării finale se aflau în remisiune clinică 71,3% din pacienții incluși în grupul tratat cu budesonidă 9 mg în doză unică zilnică și 75,1 % din pacienții incluși în grupul tratat cu budesonidă 3 mg administrată de 3 ori pe zi ( $p = 0,01975$ ). Aceste rezultate demonstrează non-inferioritate pentru budesonidă 9 mg în doză unică zilnică în comparație cu budesonidă 3 mg administrată de 3 ori pe zi.

Nu au fost raportate reacții adverse grave asociate cu medicamentul.

##### *Colită microscopică*

##### Studii clinice privind inducerea remisiunii în colita colagenoasă

Eficacitatea și siguranța budesonidei pentru inducerea remisiunii în colita colagenoasă au fost evaluate în cadrul a două studii prospective, în regim dublu-orb (DO), randomizate, controlate cu placebo, multicentrice, la pacienți cu colită colagenoasă activă.

În cadrul unuia dintre studii, 30 de pacienți au fost randomizați la tratamentul cu 9 mg de budesonidă pe zi, 25 de pacienți la tratamentul cu 3 g de mesalazină pe zi și 37 la placebo. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de rata pacienților în remisiune clinică, definită ca  $\leq 3$  scaune pe zi. Criteriul final de evaluare primar a fost atins pentru 80% dintre pacienții tratați cu budesonidă, 44% dintre pacienții tratați cu mesalazină și 59,5% dintre pacienții din grupul cu placebo (budesonidă în comparație cu placebo = 0,072). Conform unei alte definiții a remisiunii clinice, care ține seama de consistența scaunului, adică o medie  $< 3$  scaune pe zi și o medie  $< 1$  scaun apos pe zi în ultimele 7 zile înainte de ultima administrare a medicamentului de studiu, la 80% dintre pacienții din grupul cu

budesonidă, 32,0% dintre pacienții din grupul cu mesalazină și 37,8% dintre pacienții din grupul cu placebo s-a obținut remisiunea (budesonidă în comparație cu placebo:  $p < 0,0006$ ). Budesonida a fost sigură și bine tolerată. Niciunul dintre evenimentele adverse din grupul cu budesonidă nu a fost considerat a fi asociat cu medicamentul.

În cadrul unui alt studiu, 14 pacienți au fost randomizați la tratamentul cu 9 mg de budesonidă pe zi și 14 pacienți au fost randomizați la placebo. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de răspunsul clinic definit ca o scădere la  $\leq 50\%$  a activității bolii de la momentul inițial, activitatea bolii fiind definită ca numărul de scaune din ultimele 7 zile. La 57,1% dintre pacienții din grupul cu budesonidă și 21,4% dintre pacienții din grupul cu placebo s-a obținut răspunsul clinic ( $p = 0,05$ ). Budesonida a fost sigură și bine tolerată. Nu au apărut reacții adverse grave la medicament în grupul cu budesonidă.

#### *Studiu clinic privind inducerea remisiunii în colita limfocitară*

Eficacitatea și siguranța clinică a budesonidei în inducerea remisiunii în colita limfocitară au fost evaluate în cadrul unui studiu prospectiv, în regim dublu-orb (DO), cu mascare dublă a formei farmaceutice, randomizat, controlat cu placebo, multicentric, la pacienți cu colită limfocitară activă. Criteriul final de evaluare primar a fost reprezentat de rata remisiunii clinice, definită ca un maxim de 21 de scaune, prin urmare cel mult 6 scaune apoase în ultimele 7 zile înainte de ultima vizită.

57 de pacienți au fost randomizați (câte 19 pacienți în grupul cu budesonidă, grupul cu mesalazină și grupul cu placebo) și au luat cel puțin o doză de medicație de studiu (budesonidă: 9 mg o dată pe zi, mesalazină 3 g o dată pe zi). Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni.

În cadrul analizei de confirmare, la un procentaj semnificativ mai mare de pacienți din grupul cu budesonidă (78,9%) în comparație cu pacienții din grupul cu placebo (42,1%) a fost atins criteriul final de evaluare primar, indicând superioritatea budesonidei față de placebo ( $p = 0,010$ ). Dintre pacienții din grupul cu mesalazină, la 63,2% s-a obținut remisiunea clinică ( $p = 0,097$  în comparație cu placebo).

## **5.2 Proprietăți farmacinetice**

### Absorbție

Datorită filmului specific al Budenofalk Uno 9 mg granule gastrorezistente, există o perioadă de latență de 2-3 ore. La voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime medii ale budesonidei au fost de 2,2 ng/ml la aproximativ 6 ore după administrarea orală a unei doze unice de 9 mg budesonidă granule gastrorezistente.

Într-un studiu cu o doză unică de 3 mg budesonidă granule gastrorezistente s-a demonstrat că ingestia concomitentă de alimente poate întârzia eliberarea granulelor din stomac cu aproximativ 2-3 ore, prelungind perioada de latență la aproximativ 4-6 ore, fără modificarea vitezei de absorbție.

### Distribuție

Budesonida are un volum de distribuție mare (aproximativ 3 l/kg). Legarea de proteinele plasmatice este în medie de 85-90 %.

### Metabolizare

Budesonida este metabolizată hepatic în proporție mare (aproximativ 90%), rezultând metaboliți cu activitate glucocorticosteroidă mică. Activitatea glucocorticosteroidă a principalilor metaboliți, 6 $\beta$ -hidroxibudesonidă și 16 $\alpha$ -hidroxiprednisolon, 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. Disponibilitatea sistemică la voluntarii sănătoși, precum și la pacienții aflați în repaus alimentar, cu boli inflamatorii intestinale, este de aproximativ 9-13%. Clearance-ul budesonidei este de aproximativ 10-15 l/min.

Budesonida este eliminată pe cale renală doar în cantități neglijabile.



### Grupe speciale de pacienți (cu boli hepatice)

O cantitate relevantă de budesonidă este metabolizată în ficat. Expunerea sistemică la budesonidă poate fi crescută la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza unei scăderi a metabolizării budesonidei prin intermediul izoenzimei CYP3A4. Aceasta este dependentă de tipul și severitatea bolii hepatice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice din studiile de toxicitate acută, subcronică și cronică efectuate cu budesonidă au demonstrat atrofia timusului și a cortexului suprarenal 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 vitro* și *in vivo*.

În studiile de carcinogenitate lungă durată efectuate cu budesonidă la șobolan a fost observat un număr ușor crescut de focare celulare hepatice bazofile și 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 încărcării metabolice 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.

Budesonida nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolan. La animalele gestante, budesonida, similar altor glucocorticosteroizi, a determinat deces al feteșilor și anomalii ale dezvoltării feteșilor (pui născuți mai mici, creștere intrauterină întârziată și anomalii scheletice ale feteșilor). La unii glucocorticosteroizi s-a raportat producerea de palatoschizis la animale. Relevanța acestor rezultate la om nu a fost stabilită (vezi, de asemenea, pct. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Copolimer metacrilat de amoniu tip A Eudragit RL,  
copolimer metacrilat de amoniu tip B Eudragit RS,  
acid citric (pentru ajustarea pH-ului),  
lactoză monohidrat,  
aromă de lamâie,  
stearat de magneziu,  
copolimer acid metacrilic – metil metacrilat 1:1 Eudragit L,  
copolimer acid metacrilic – metil metacrilat 1:2 Eudragit S,  
povidonă K 25,  
sucraloză,  
sfere de zahar (continând amidon de porumb și zahăr),  
sorbitol (E420),  
talc,  
citrat de trietil,  
gumă de xantan.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Plicuri din folie poliester/aluminiu/polietilenă.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 15, 20, 30, 50, 60 plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstrasse 5  
79108 Freiburg  
Germania  
Tel.: +49 (0)761 1514-0

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11054/2018/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2022