

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Budosan 3 mg želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 3 mg budezonida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka kapsula sadrži 240 mg saharoze i 12 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda ružičasta želučanootporna kapsula koja sadrži bijele želučanootporne granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Crohnova bolest
Indukcija remisije u bolesnika s blagom do umjerenom Crohnovom bolešću koja zahvaća ileum i/ili uzlazni kolon.
- Mikroskopski kolitis
Indukcija remisije u bolesnika s aktivnim kolagenozim kolitisom.
- Autoimuni hepatitis.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Crohnova bolest

Indukcija remisije

Preporučena dnevna doza je tri kapsule jednom dnevno (ujutro) ili jedna kapsula (koja sadrži 3 mg budezonida) tri puta dnevno (ujutro, u podne i navečer, ukoliko je to prikladnije za bolesnika), što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 9 mg budezonida.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja kod aktivne Crohnove bolesti treba biti ograničeno na 8 tjedana.

Mikroskopski kolitis

Indukcija remisije

Preporučena dnevna doza je tri kapsule, jednom dnevno (ujutro), što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 9 mg budezonida.

Održavanje remisije

S terapijom održavanja smije se započeti samo u bolesnika u kojih se, nakon uspješnog induksijskog liječenja mikroskopskog kolitisa, simptomi često vraćaju. Može se primijeniti režim doziranja s dvije kapsule jednom dnevno ujutro (6 mg budezonida) ili dvije kapsule jednom dnevno ujutro naizmjenice s jednom kapsulom dnevno ujutro (što odgovara prosječnoj dnevnoj dozi od 4,5 mg budezonida), sukladno potrebama pojedinog bolesnika. Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja aktivnog mikroskopskog kolitisa treba biti ograničeno na 8 tjedana. Kod terapije održavanja, učinak liječenja treba redovito provjeravati kako bi se procijenilo da li je potrebno nastaviti s liječenjem, najkasnije 12 mjeseci nakon početka terapije održavanja. Terapija održavanja smije se produljiti nakon 12 mjeseci samo ako se smatra da je korist za bolesnika veća od potencijalnih rizika.

Autoimuni hepatitis

Indukcija remisije

Preporučena dnevna doza za indukciju remisije (tj. normalizaciju povišenih laboratorijskih parametara) je jedna kapsula (koja sadrži 3 mg budezonida) tri puta dnevno (ujutro, u podne i navečer; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 9 mg budezonida).

Održavanje remisije

Nakon postizanja remisije, preporučena dnevna doza je jedna kapsula (koja sadrži 3 mg budezonida) dva puta dnevno (jedna kapsula ujutro i jedna kapsula navečer; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 6 mg budezonida).

Ako se za vrijeme terapije održavanja povise ALAT i/ili ASAT transaminaze, dozu treba povećati na 3 kapsule dnevno (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 9 mg budezonida), kao što je opisano za indukciju remisije.

U bolesnika koji podnose azatioprin, liječenje za indukciju i održavanje remisije s budezonidom bi trebalo kombinirati s azatioprinom.

Trajanje liječenja

Ukupnu dnevnu dozu od 9 mg bi za indukciju remisije treba primjenjivati sve do postizanja remisije. Nakon toga, za održavanje remisije treba primijeniti ukupnu dnevnu dozu od 6 mg budezonida. Terapiju održavanja remisije kod autoimunog hepatitisa treba nastaviti kroz najmanje 24 mjeseca. Terapiju se može završiti samo ako je biokemijska remisija održana konstantno i ako u biopsiji jetre nema prisutnih znakova upale.

Završetak liječenja

Liječenje Budosan kapsulama ne smije se prekinuti naglo, nego se doza lijeka treba postupno smanjivati. Preporučuje se postupno sniženje doze tijekom 2 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 12 godina

Djeca mlađa od 12 godina ne bi smjela uzimati Budosan kapsule zbog nedovoljnog iskustva i mogućeg povećanog rizika od adrenalne supresije u ovoj dobnoj skupini.

Adolescenti u dobi od 12 do 18 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka Budosan kapsule u djece u dobi od 12 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za adolescente (12–18 godina) s Crohnovom bolešću ili autoimunim hepatitisom opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Kapsule sa želučanootpornim granulama bolesnik treba uzeti oko pola sata prije jela i progutati ih cijele, s dosta tekućine (npr. s čašom vode).

4.3 Kontraindikacije

Budosan kapsule ne smiju se koristiti u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- cirozom jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje Budosan kapsulama rezultira nižim sistemskim razinama steroida nego terapija konvencionalnim oralnim glukokortikosteroidima. Prelazak s druge terapije glukokortikosteroidima može stoga dovesti do simptoma povezanih s promjenom sistemskih razina steroida.

Oprez je potreban u bolesnika s tuberkulozom, hipertenzijom, diabetes mellitusom, osteoporozom, peptičkim ulkusom, glaukomom, kataraktom, dijabetesom u obiteljskoj anamnezi, glaukomom u obiteljskoj anamnezi ili nekim drugim stanjima u kojima glukokortikosteroidi mogu imati neželjene učinke.

Ovaj lijek nije prikladan za bolesnike koji boluju od Crohnove bolesti koja zahvaća gornji dio probavnog sustava.

Zbog primarno lokalnog načina djelovanja djelatne tvari, ne mogu se očekivati pozitivni učinci u bolesnika koji pate od simptoma koji nisu vezani uz probavni sustav (npr. oči, koža, zglobovi).

Mogu se pojaviti sistemski učinci glukokortikosteroida, osobito kada je lijek propisan u visokim dozama i kroz dulje vrijeme. Ovi učinci mogu uključivati Cushingov sindrom, adrenalnu supresiju, usporen rast, smanjenu gustoću minerala kostiju, kataraktu, glaukom i širok raspon psihijatrijskih nuspojava ili onih koje utječu na ponašanje (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

Supresija upalnog odgovora i imunološkog sustava povećava sklonost infekcijama i njihovu ozbiljnost. U obzir se pažljivo mora uzeti rizik od pogoršanja infekcija bakterijama, gljivama, amebama i virusima za vrijeme liječenja glukokortikosteroidima. Klinička izraženost često

može biti atipična, a teške infekcije, kao što su sepsa i tuberkuloza, mogu biti maskirane i tako dostići uznapredovali stadij prije nego što su prepoznate.

Vodene kozice

Posebna pažnja mora se obratiti na infekciju vodenim kozicama, budući da ova obično blaga bolest može biti smrtonosna u imunosuprimiranih bolesnika. Bolesnike koji ovu bolest još nisu preboljeli treba savjetovati da izbjegavaju bliski kontakt s osobama koje imaju vodene kozice ili herpes zoster, te da odmah potraže hitnu liječničku pomoć ako su izloženi. Ako je bolesnik dijete, roditelju se mora dati gore navedeni savjet. Pasivna imunizacija imunoglobulinom varicella zoster (VZIG) potrebna je za sve izložene neimunizirane bolesnike koji primaju sistemske glukokortikosteroide ili su ih primili u zadnja 3 mjeseca; potrebno ju je primijeniti unutar 10 dana od izloženosti vodenim kozicama. Ako je dijagnoza vodenih kozica potvrđena, bolest zahtijeva pažnju specijalista i hitno liječenje. Primjena glukokortikosteroida se ne smije prekinuti, a u slučaju potrebe dozu je moguće povećati.

Ospice

Bolesnici kompromitiranog imuniteta koji dođu u kontakt s ospicama trebali bi, kada god je moguće, primiti normalni imunoglobulin što je ranije moguće nakon izloženosti.

Cjepiva

Živa cjepiva se ne smiju primjenjivati u osoba koje kronično uzimaju glukokortikosteroide. Odgovor protutijela na druga cjepiva može biti umanjen.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Temeljem iskustva s bolesnicima koji imaju kasni stadij primarne bilijarne ciroze (PBC) uz već razvijenu jetrenu cirozu, očekuje se povećana sistemska raspoloživost budezonida u svih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Međutim, budezonid je u dnevnim dozama od 9 mg bio siguran i dobro podnošljiv za bolesnike s bolestima jetre bez ciroze jetre. Nema dokaza za potrebom posebne preporuke doziranja lijeka za bolesnike s necirotičnim bolestima jetre ili blagim oštećenjem funkcije jetre.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Ostalo

Glukokortikosteroidi mogu uzrokovati supresiju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine (HPA) te smanjiti odgovor na stres. Dodatno liječenje sistemskim glukokortikosteroidima se preporučuje u bolesnika s planiranom operacijom ili u drugim stresnim situacijama.

Treba izbjegavati istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Budosan kapsule sadrže laktozu i saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

U bolesnika s autoimunim hepatitisom, za odgovorajuću prilagodbu doze budezonida potrebno je u redovnim razmacima kontrolirati razine transaminaza (ALAT, ASAT) u serumu. Za vrijeme prvog mjeseca liječenja, razine transaminaza treba kontrolirati svaka dva tjedna, nakon toga najmanje svaka 3 mjeseca.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Srčani glikozidi

Djelovanje glikozida može biti pojačano nedostatkom kalija.

Saluretici

Izlučivanje kalija može biti pojačano.

Farmakokinetičke interakcije

Citokrom P450

- Inhibitori CYP3A4

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Ketokonazol 200 mg jednom dnevno kroz usta povisio je koncentracije budezonida (3 mg u pojedinačnoj dozi) u plazmi za oko 6 puta za vrijeme istodobne primjene. Kada se ketokonazol primijenio 12 sati nakon budezonida, koncentracije su bile povišene za oko 3 puta. Budući da nema dovoljno podataka za preporuku doze, kombinaciju bi trebalo izbjegavati.

Ostali potentni inhibitori CYP3A4, kao što su ritonavir, itraconazol, klaritromicin i sok od grejpa također mogu uzrokovati znatno povišenje koncentracija budezonida u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobno uzimanje budezonida.

- Induktori CYP3A4

Tvari ili lijekovi koji induciraju CYP3A4, kao što su karbamazepin i rifampicin, mogu umanjiti sistemsku, ali i lokalnu izloženost budezonidu u sluznici crijeva. Tada može biti potrebna prilagodba doze.

- Supstrati CYP3A4

Tvari ili lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 mogu biti kompetitivni budezonidu. Ako je afinitet kompetitivne tvari za CYP3A4 snažniji, tada to može dovesti do povišene koncentracije budezonida u plazmi, ili – ako se budezonid snažnije veže na CYP3A4 – može doći do povišene razine kompetitivne tvari u plazmi, kada će možda biti potrebna prilagodba/smanjenje doze tog lijeka.

U žena, koje su istodobno primale estrogene ili oralne kontraceptive, prijavljene su povišene razine u plazmi i pojačano djelovanje glukokortikosteroida, no ovo nije primijećeno uz oralne kombinirane kontraceptive niske doze.

Cimeditin u preporučenim dozama u kombinaciji s budezonidom ima malen no beznačajan učinak na farmakokinetiku budezonida. Omeprazol nema učinka na farmakokinetiku budezonida.

Tvari koje se vežu na steroide

Teoretski, moguće interakcije sa sintetskim smolama koje vežu steroide, kao što je kolestiramin, i s antacidima ne mogu se isključiti. Ako se primjenjuju istovremeno s Budosan kapsulama, ovakve interakcije bi mogle rezultirati smanjenim učinkom budezonida. Navedeni preparati se stoga ne smiju uzimati istovremeno, nego s razmakom od najmanje dva sata.

Iz razloga što liječenjem budezonidom može doći do supresije funkcije nadbubrežnih žlijezda, poticajni ACTH test koji se koristi za dijagnozu zatajenja hipofize može prikazati neispravne rezultate (niske vrijednosti).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu u trudnoći treba izbjegavati, osim ako ne postoje uvjerljivi razlozi za liječenje Budosan kapsulama. Postoji malo podataka o ishodima trudnoće nakon oralne primjene budezonida u ljudi. Iako podaci o inhaliranom budezonidu u velikom broju izloženih trudnoća ne ukazuju na nuspojave, za očekivati je da će maksimalne koncentracije budezonida u plazmi biti više pri liječenju Budosan kapsulama u usporedbi s inhaliranim budezonidom. Budezonid je, kao i drugi glukokortikosteroidi, na skotnim životinjama uzrokovao abnormalnosti u razvoju fetusa (vidjeti dio 5.3). Nije utvrđena važnost ovog učinka u ljudi.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u mlijeko ljudi (dostupni su podaci o izlučivanju nakon uporabe putem inhalacije). Za očekivati su međutim samo manji učinci na dojenče nakon uzimanja Budosan kapsula u terapijskom rasponu. Uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist liječenja za majku, mora se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti/suzdržati od liječenja budezonidom.

Plodnost

Nema podataka o učinku budezonida na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost nakon liječenja budezonidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Pri procjeni nuspojava korištene su slijedeće konvencije učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost prema konvenciji MedDRA	Reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Često	Cushingov sindrom: okruglo lice („moon face“), centripetalni tip pretilosti, smanjena tolerancija glukoze, diabetes mellitus, hipertenzija, zadržavanje natrija s nastankom edema, pojačano izlučivanje kalija, neaktivnost ili atrofija adrenalnog korteksa, crvene strije, steroidne akne, poremećaj izlučivanja spolnih hormona (npr. amenoreja, hirsutizam, impotencija)
	Vrlo rijetko	Zaostajanje u rastu u djece
<i>Poremećaji oka:</i>	Rijetko	Glaukom, katarakta, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Dispepsija, bol u abdomenu
	Manje često	Čir na dvanaesniku ili čir na želucu
	Rijetko	Pankreatitis
	Vrlo rijetko	Konstipacija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Često	Povećan rizik od infekcija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	Bol u mišićima i zglobovima, slabost i trzanje u mišićima, osteoporoza
	Rijetko	Avaskularna nekroza
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja
	Vrlo rijetko	Pseudotumor cerebri (uključujući papiloedem) u adolescenata
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često	Depresija, razdražljivost, euforija
	Manje često	Psihomotorička hiperaktivnost, tjeskoba
	Rijetko	Agresivnost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Alergijski egzantem, petehije, odgođeno cijeljenje rana, kontaktni dermatitis
	Rijetko	Ekhimoza
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Vrlo rijetko	Povećan rizik od tromboze, vaskulitis (sindrom sustezanja nakon dugotrajnog liječenja)

<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Vrlo rijetko	Umor, malaksalost
--	--------------	-------------------

Najveći broj nuspojava navedenih u ovom sažetku opisa svojstava lijeka mogu se očekivati i pri liječenju drugim glukokortikosteroidima.

Povremeno se mogu javiti nuspojave tipične za sistemske glukokortikosteroide. Ove su nuspojave ovisne o dozi, trajanju liječenja, istodobnom ili prijašnjem liječenju drugim glukokortikosteroidima, te individualnoj osjetljivosti.

Kliničke studije su pokazale manju učestalost nuspojava povezanih s glukokortikosteroidima uz Budosan kapsule nego kod oralne primjene ekvivalentnih doza prednizolona.

Egzacerbacija ili ponovna pojava ekstraintestinalnih manifestacija (osobito onih koje zahvaćaju kožu i zglobove) mogu se javiti kod prelaska bolesnika sa sistemski djelujućih glukokortikosteroida na lokalno djelujući budezonid.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima:

Crohnova bolest

U kliničkim ispitivanjima Budosan kapsula na 82 pedijatrijska bolesnika s Crohnovom bolešću najčešće nuspojave su bile adrenalna supresija i glavobolja. Prijavljene su bile nuspojave tipične za glukokortikosteroide, kao i druge rijetke reakcije kao što su omaglica, mučnina, povraćanje i hiperakuzija (vidjeti i dio 5.1).

Autoimuni hepatitis

Podaci o sigurnosti iz podskupine od ukupno 42 pedijatrijska bolesnika iz kliničkog ispitivanja autoimunog hepatitisa pokazali su da prijavljene nuspojave nisu bile različite ni češće u usporedbi s odraslom populacijom iz ove studije (vidjeti i dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Do sada nema poznatih slučajeva predoziranja budezonidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antidijaroiici i pripravci s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, kortikosteroidi koji djeluju lokalno
ATK oznaka: A07EA06

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja budezonida u liječenju Crohnove bolesti još nije u potpunosti razjašnjen. Rezultati kliničko-farmakoloških i drugih kontroliranih kliničkih studija snažno ukazuju da se način djelovanja Budosan kapsula uglavnom temelji na njihovoj lokalnoj djelotvornosti u crijevu. Budezonid je glukokortikosteroid s jakim lokalnim protuupalnim djelovanjem. U dozama koje su klinički ekvivalentne sistemski djelujućim glukokortikoidima, budezonid uzrokuje značajno manju supresiju HPA osovine i ima slabiji utjecaj na upalne stanice.

Budosan kapsule pokazuju o dozi ovisni utjecaj na razine kortizola u plazmi, koja je pri preporučenoj dozi od 9 mg budezonida na dan značajno manja nego pri klinički ekvivalentnim učinkovitim dozama sistemskih glukokortikoida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Crohnova bolest

Klinička ispitivanja na bolesnicima s Crohnovom bolešću

U randomiziranom, paralelnom, dvostruko slijepom i dvostruko maskiranom ispitivanju bolesnika s blagom do umjereno jakim Crohnovom bolešću ($200 < \text{CDAI} < 400$), koja je zahvaćala terminalni ileum, cekum i/ili uzlazni kolon, učinkovitost budezonida u jednokratnoj dnevnoj dozi (9 mg JD) uspoređena je s liječenjem budezonidom u pojedinačnim dozama od 3 mg uzimanima 3 puta na dan (3 mg TD).

Primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika u remisiji ($\text{CDAI} < 150$) nakon 8 tjedana liječenja.

Randomiziran je i tretiran 471 bolesnik (FAS, prema engleskom „full analysis set“), od kojeg broja je 439 bolesnika preostalo u skupini koja je završila ispitivanje u skladu s planom ispitivanja (PP populacija). Nakon randomizacije nije bilo relevantnih razlika u osobinama obaju skupina. U analizi primarnog ishoda (PP populacija, LOCF analiza), 157 od 220 (71,4%) bolesnika u skupini 9 mg JD bilo je u remisiji, u usporedbi sa 166 od 219 (75,8%) bolesnika u skupini 3 mg TD ($p=0,01167$), čime je ustanovljena ne-inferiornost primjene budezonida 9 mg JD u usporedbi s budezonidom 3 mg TD.

Nije bilo prijavljenih ozbiljnih nuspojava povezanih s primjenom lijeka.

Klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja s Budosan kapsulama uključivala su bolesnike u dobi od 8 do 19 godina s blagom do umjerenom Crohnovom bolešću [PCDAI (pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti, „paediatric CD activity index“) 12,5-40] s upalom ileuma, ileokolona ili izoliranom upalom kolona.

U jednom ispitivanju, ukupno 33 bolesnika bila su liječena s 9 mg budezonida na dan (3 mg tri puta dnevno) kroz 8 tjedana, praćeno s 6 mg budezonida na dan 9. tjedan, te s 3 mg budezonida na dan 10. tjedan ili s prednizonom (40 mg na dan kroz dva tjedna, sa smanjenjem od 5 mg na tjedan do nule). Remisija ($\text{PCDAI} \leq 10$) postignut je u 9 od 19 bolesnika u skupini na budezonidu (47,3%) (jednako u 4. i 12. tjednu), te u 8 od 14 bolesnika (57,1% u 4. tjednu) i u 7 od 14 bolesnika (50% u 12. tjednu) u skupini na prednizonu.

Drugo ispitivanje koje je uključivalo 70 djece s CD, uspoređivalo je dva režima doziranja budezonida: Bolesnici u skupini 1 bili su kroz 7 tjedana liječeni s 9 mg budezonida na dan (3 mg tri puta dnevno), praćeno s 6 mg budezonida na dan (3 mg dva puta dnevno) kroz dodatna 3 tjedna. U skupini 2, bolesnici su kroz 4 tjedna bili liječeni s 12 mg budezonida na dan (3 mg tri puta dnevno i 3 mg jednom dnevno), te nakon toga kroz svaki od 3 tjedna s 9 mg budezonida na dan (3 mg tri puta dnevno), odnosno s 6 mg budezonida na dan (3 mg

dva puta dnevno). Prosječni pad PCDAI u 7. tjednu bio je određen kao primarni cilj učinkovitosti. Značajan pad PCDAI postojao je u obje terapijske skupine. Pad je bio više izražen u skupini 2, no razlika među skupinama nije postigla statistički značaj (n.s.). Sekundarni ciljevi učinkovitosti: Poboljšanje (definirano kao pad PCDAI za ≥ 10 bodova) opaženo je u 51,4% bolesnika u skupini 1 i u 74,3% bolesnika u skupini 2 (n.s.); remisija (PCDAI $\leq 12,5$) otkrivena je u 42,9% bolesnika u prvoj skupini naspram 65,7% bolesnika u drugoj skupini (n.s.).

Mikroskopski kolitis

Klinička ispitivanja indukcije remisije kod kolagenoznog kolitisa

Djelotvornost i sigurnost primjene budezonida za indukciju remisije kod kolagenoznog kolitisa procijenjene su u dva prospektivna, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana multicentrična ispitivanja u bolesnika s aktivnim kolagenoznim kolitisom. U jednom je ispitivanju 30 bolesnika bilo randomizirano u skupinu liječenu s 9 mg budezonida na dan, 25 bolesnika u skupinu liječenu s 3 g mesalazina na dan te 37 u skupinu koja je primala placebo. Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa bolesnika u kliničkoj remisiji definiranoj kao ≤ 3 stolice na dan. Primarnu mjeru ishoda postiglo je 80% bolesnika liječenih budezonidom, 44% bolesnika liječenih mesalazinom i 59,5% bolesnika u skupini koja je primala placebo (budezonid naspram placebo = 0,072). Prema drugoj definiciji kliničke remisije koja uzima u obzir i konzistenciju stolice, tj. srednju vrijednost od < 3 stolice na dan i srednju vrijednost od < 1 vodene stolice na dan tijekom 7 dana prije zadnje primjene ispitivanog lijeka, remisiju je postiglo 80% bolesnika u skupini liječenoj budezonidom, 32,0% bolesnika u skupini liječenoj mesalazinom i 37,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo (budezonid naspram placebo: $p < 0,0006$). Budezonid je bio siguran za primjenu i dobro se podnosio. Nijedan štetni događaj u skupini liječenoj budezonidom nije se smatrao povezan s lijekom.

U drugom je ispitivanju 14 bolesnika bilo randomizirano u skupinu liječenu budezonidom u dozi od 9 mg na dan, a 14 je bilo randomizirano u skupinu koja je primala placebo. Primarna varijabla djelotvornosti bila je klinički odgovor definiran kao smanjenje aktivnosti bolesti na ≤ 50 % one početne, s time da je klinička aktivnost bolesti definirana kao broj stolica tijekom zadnjih 7 dana. Klinički odgovor postiglo je 57,1% bolesnika u skupini liječenoj budezonidom i 21,4% u skupini koja je primala placebo ($p = 0,05$). Budezonid je bio siguran za primjenu i dobro se podnosio. U skupini liječenoj budezonidom nije bilo ozbiljnih nuspojava.

Kliničko ispitivanje održavanja remisije kod kolagenoznog kolitisa

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene budezonida u održavanju remisije kod kolagenoznog kolitisa bile su procijenjene u prospektivnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju u bolesnika s kolagenoznim kolitisom u fazi mirovanja.

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika u kliničkoj remisiji tijekom 52 tjedna. Remisija je definirana kao srednja vrijednost od < 3 stolice na dan, od čega srednja vrijednost od < 1 vodene stolice na dan tijekom tjedan dana prije zadnjeg dolaska na pregled i bez relapsa tijekom 1 godine. Relaps je bio definiran kao srednja vrijednost od ≥ 3 stolice na dan od čega srednja vrijednost od ≥ 1 vodene stolice na dan tijekom prethodnog tjedna. Devedeset dva bolesnika bila su randomizirana u liječenu skupinu u DB fazi (44 budezonid, 48 placebo) i uzela su najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka (potpuni skup podataka za analizu; engl. FAS). Naizmjenice je primjenjivana doza od 6 mg budezonida na dan i 3 mg budezonida na dan (što odgovara prosječnoj dnevnoj dozi od 4,5 mg budezonida). U konačnoj

analizi, primarnu mjeru ishoda postiglo je značajno više bolesnika u skupini liječenoj budezonidom (61,4%) nego u skupini koja je primala placebo (16,7%), čime je dokazana superiornost budezonida nad placebom ($p < 0,001$).

Kliničko ispitivanje indukcije remisije kod limfocitnog kolitisa

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene budezonida u indukciji remisije kod limfocitnog kolitisa bile su procijenjene u prospektivnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju u bolesnika s aktivnim limfocitnim kolitisom.

Primarna mjera ishoda bila je stopa kliničke remisije definirane kao maksimum od 21 stolice, od čega ne više od 6 vodenih stolica tijekom 7 dana prije zadnjeg dolaska na pregled.

Bilo je randomizirano 57 bolesnika (po 19 bolesnika u skupinu liječenu budezonidom, u skupinu liječenu mesalazinom i u skupinu koja je primala placebo) koji su uzeli najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka (budezonid: 9 mg OD; mesalazin: 3 g OD). Liječenje je trajalo 8 tjedana.

U potvrđnoj analizi, primarnu mjeru ishoda postiglo je značajno više bolesnika u skupini liječenoj budezonidom (78,9%) nego u skupini koja je primala placebo (42,1%), što je pokazalo superiornost budezonida nad placebom ($p = 0,010$). U skupini liječenoj mesalazinom, 63,2% bolesnika postiglo je remisiju ($p = 0,097$).

Autoimuni hepatitis

Klinička ispitivanja na bolesnicima s autoimunim hepatitisom

U prospektivnom dvostrukom randomiziranom multicentričnom ispitivanju, 207 bolesnika s autoimunim hepatitisom (AIH) bez ciroze bilo je liječeno početnim dnevnim dozama od 9 mg budezonida na dan ($n=102$) kroz 6 mjeseci ili 40 mg prednizona na dan (smanjenje do 10 mg/dan, $n=105$). Nakon biokemijske remisije, doza budezonida smanjena je na 6 mg na dan. Bolesnici su za vrijeme ispitivanja primali također azatioprin 1-2 mg/kg/dan. Kompozitni primarni cilj bila je potpuna biokemijska remisija (tj. normalne razine aspartat- i alanin-aminotransaminaza) bez pojave poznatih nuspojava specifičnih za steroide kroz 6 mjeseci. Ovaj primarni cilj je postignut u 47% bolesnika u skupini na budezonidu i u 18% bolesnika u skupini na prednizonu ($p<0,001$).

Vezano na varijable sekundarne učinkovitosti nakon 6 mjeseci, potpuna biokemijska remisija postignuta je u 60% bolesnika u skupini na budezonidu i 39% u skupini na prednizonu ($p=0,001$). 72% bolesnika u skupini na budezonidu, odnosno 47% u skupini na prednizonu nije razvilo nuspojave specifične za steroide ($p<0,001$). Prosječni pad koncentracija IgG i γ -globulina, te pad broja bolesnika s povišenim koncentracijama IgG i γ -globulina nisu pokazali nikakve razlike među liječenim skupinama.

Otvoreno liječenje uz praćenje kroz dodatnih 6 mjeseci bilo je ponuđeno svim bolesnicima nakon kontrolirane dvostruko slijepa faze. Ukupno 176 bolesnika nastavilo je s ovom otvorenom fazom i primalo je 6 mg budezonida na dan u kombinaciji s 1-2 mg/kg azatioprina na dan. Broj bolesnika u biokemijskoj remisiji i broj bolesnika s potpunim odgovorom (statistički bez značaja) bio je ipak veći u prvotnoj skupini na budezonidu (potpuni odgovor od 60% i biokemijska remisija od 68,2% na kraju otvorene faze) nego u prvotnoj skupini na prednizonu (potpuni odgovor od 49% i biokemijska remisija od 50,6% na kraju otvorene faze).

Kliničko ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s autoimunim hepatitisom

Sigurnost i učinkovitost budezonida ispitivana je na 46 pedijatrijskih bolesnika (11 muških i 35 ženskih) u dobi od 9 do 18 godina, kao podskupina gore navedenog kliničkog ispitivanja. 19 pedijatrijskih bolesnika bilo je liječeno budezonidom, a 27 je primalo aktivnu kontrolu

(prednizon) za indukciju remisije dnevnom dozom od 9 mg budezonida. Nakon 6 mjeseci ispitivanja, 42 pedijatrijska bolesnika nastavila su otvoreno liječenje budezonidom uz praćenje kroz sljedećih 6 mjeseci.

Broj bolesnika s potpunim odgovorom [definirano kao biokemijski odgovor, tj. normalizacija transaminaza jetre (ASAT, ALAT) i odsustvo nuspojava specifičnih za steroide] ≤ 18 godina bio je značajno manji u usporedbi s odraslim bolesnicima. Značajne razlike među liječenim skupinama nisu opažene. Nakon liječenja budezonidom uz praćenje kroz sljedećih 6 mjeseci, broj pedijatrijskih bolesnika s potpunim odgovorom još uvijek je bio neznatno manji u usporedbi s odraslim bolesnicima, no razlika među dobnim skupinama bila je mnogo manja. U broju bolesnika s potpunim odgovorom, nije bilo značajne razlike među onima prvotno liječenima prednizonom i onima kontinuirano liječenima budezonidom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zbog posebnog sloja kojim su obložene Budosan kapsule, koje sadržavaju želučanootporne granule, imaju fazu odgode djelovanja od 2-3 sata. Nakon oralne primjene pojedinačne doze od 3 mg Budosan kapsula prije jela u zdravih ispitanika, kao i u bolesnika s Crohnovom bolešću, prosječne maksimalne razine budezonida u plazmi od oko 1-2 ng/ml opažena je nakon 5 sati. Maksimalno oslobađanje se stoga događa u terminalnom ileumu i cekumu, glavnim mjestima upale kod Crohnove bolesti.

Oslobađanje budezonida iz Budosan kapsula u bolesnika s ileostomijom uspoređeno je s oslobađanjem u zdravih osoba ili bolesnika s Crohnovom bolešću. U bolesnika s ileostomijom još je oko 30-40% oslobođenog budezonida pronađeno u području stome, što pokazuje da će se značajna količina budezonida iz Budosan kapsula normalno transportirati do kolona.

Istovremeno uzimanje hrane može odgoditi oslobađanje granula iz želuca za oko 2-3 sata, čime se faza odgode produljuje na oko 4-6 sati, bez promjene brzine apsorpcije.

Distribucija

Budezonid ima velik volumen distribucije (oko 3 l/kg). Vezanje na proteine plazme u prosjeku iznosi između 85 i 90%.

Biotransformacija

Budezonid prolazi ekstenzivnu biotransformaciju u jetri (oko 90%) na metabolite slabog glukokortikosteroidnog djelovanja. U usporedbi s budezonidom, glukokortikosteroidno djelovanje glavnih metabolita 6 β -hidroksibudezonida i 16 α -hidroksiprednizolona manje je od 1%.

Eliminacija

Prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 3-4 sata. Sistemska bioraspoloživost u zdravih ispitanika, kao i u bolesnika s Crohnovom bolešću natašte je oko 9-13%. Klirens budezonida iznosi oko 10-15 l/min., određeno metodama temeljenima na HPLC.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenom funkcije jetre

Značajan dio budezonida se metabolizira u jetri. Sistemska izloženost budezonidu može biti povećana u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre zbog smanjenog metabolizma budezonida putem CYP3A4. Ovo je ovisno o vrsti i ozbiljnosti bolesti jetre.

Pedijatrijski populacija

Farmakokinetika budezonida procijenjena je na 12 pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (dob: 5 do 15 godina). Nakon višestruko primijenjenih doza budezonida (3x3 mg budezonida kroz jedan tjedan) prosječni AUC budezonida za vrijeme doziranja bio je oko 7 ng sat/ml, a C_{max} oko 2 ng/ml. Dispozicija oralnog budezonida (3 mg, pojedinačna doza) u pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz akutnih, subkroničnih i kroničnih toksikoloških studija s budezonidom pokazali su atrofiju timusa i adrenalnog korteksa, te smanjenje osobito limfocita. Ovi učinci bili su manje ili jednako izraženi od onih opaženih kod drugih glukokortikosteroida. Kao i kod drugih glukokortikosteroida, ovisno o dozi i trajanju liječenja, te ovisno o bolesti, ovi učinci steroida mogu biti od važnosti za ljude.

Budezonid nije imao mutagenih učinaka u brojnim *in vitro* i *in vivo* testovima.

Lagano povećana incidencija bazofilnih nakupina u jetri opažena je u kroničnim studijama budezonida na štakorima, a povećana incidencija primarnih hepatocelularnih neoplazmi, astrocitoma (mužjaci štakora) i tumora dojke (ženke štakora) je opažena u studiji kancerogenosti. Ovi tumori vjerojatno su nastali zbog specifičnog djelovanje receptora steroida, anaboličkog učinka i povećanog metaboličkog opterećenja za jetru, učinaka koji su također poznati iz drugih studija glukokortikosteroida na štakorima, te time pokazuju klasni učinak. Slični učinci budezonida nisu nikada opaženi u ljudi, u kliničkim ispitivanjima ni u spontanijim prijavama.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te kancerogenog potencijala,

Budezonid je, kao i drugi glukokortikosteroidi, u skotnih životinja pokazao da uzrokuje abnormalnosti u razvoju fetusa, ali s tim u vezi, značaj za ljude nije ustanovljen. (vidjeti i dio 4.6).

Djelatna tvar budezonid predstavlja rizik za vodeni okoliš, osobito za ribe.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kapsula:

saharoza,
kukuruzni škrob,
laktoza hidrat,
povidon K25,
metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer (1:1) (Eudragit L 100),
metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer (1:2) (Eudragit S 100),
amonio-metakrilat kopolimer (vrst B) (Eudragit RS),

amonio-metakrilat kopolimer (vrst A) (Eudragit RL),
trietilcitrat,
talk,
voda, pročišćena *
(* pomoćna tvar međuproizvoda)

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)
eritrozin (E127)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
natrijev laurilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10, 50, 90, 100 ili 120 kapsula u blisterima (PVC/PVDC/Al), u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Njemačka
tel: +49 761 1514 0
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-647186911

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. travnja 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

3. lipnja 2026