

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Budenofalk[®], 2 mg/doza, rektalna pena

INN: budesonid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 1,2 g rektalne pene sadrži 2 mg budesonida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: cetilalkohol i propilenglikol.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rektalna pena.

Bela do bledo-bela, kremasta, čvrsta pena.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija aktivnog ulceroznog kolitisa ograničenog na rektum i sigmoidni kolon.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Odrasli (stariji od 18 godina):

Jedna odmerena sprej doza od 2 mg budesonida na dan.

Deca i adolescenti:

Budenofalk 2 mg rektalnu penu ne treba primenjivati kod dece zbog toga što sa ovom starosnom populacijom nema dovoljno iskustava.

Način primene:

Lek Budenofalk, 2 mg, rektalna pena se može primeniti ujutro ili uveče.

Na kontejner se najpre postavi aplikator, zatim promućka oko 15 sekundi i potom umetne u rektum toliko duboko koliko je komforno. Napomena: doziranje je dovoljno precizno samo ako se vrh kontejnera usmeri nadole, vertikalno koliko god je moguće. Da bi se primenila doza Budenofalk 2 mg rektalne pene, vrh kontejnera se potpuno potisne i veoma polako oslobodi. Posle aktiviranja, aplikator treba zadržati u istom položaju 10 – 15 sekundi pre nego što se izvuče iz rektuma.

Najbolji rezultati se postižu ako se creva isprazne pre primene Budenofalk 2 mg rektalne pene.

Trajanje terapije

Ordinirajući lekar određuje dužinu primene. Uopšteno, akutna epizoda se smiruje posle 6 do 8 nedelja. Budenofalk, 2 mg, rektalnu penu ne treba primenjivati duže od ovog perioda.

4.3. Kontraindikacije

Budenofalk 2 mg rektalna pena se ne sme koristiti kod pacijenata sa:

- preosetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

- cirozom jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nivo sistemskih steroida je niži pri lečenju lekom Budenofalk u odnosu na nivo kod konvencionalne terapije oralnim steroidima. Stoga prelazak sa druge steroidne terapije može dovesti do ponovnog javljanja simptoma koji su posledica promene sistemskog nivoa steroida.

Potreban je posebno pažljiv medicinski nadzor kod pacijenata sa tuberkulozom, hipertenzijom, dijabetes melitusom, osteoporozom, peptički ulkusom, glaukomom, kataraktom, kao i kod osoba sa dijabetesom ili glaukomom u porodičnoj anamnezi, ili kod bilo kog drugog stanja kod kog glukokortikoidi mogu imati neželjena dejstva.

Sistemska dejstva kortikosteroida mogu da se jave, posebno pri propisivanju visokih doza tokom dužih perioda. Ova dejstva mogu uključivati *Cushing*-ov sindrom, adrenalnu supresiju, usporen rast, smanjenu mineralnu gustinu kostiju, kataraktu, glaukom i veoma retko, raznovrsna psihijatrijska neželjena dejstva ili ona koja utiču na ponašanje (videti odeljak 4.8).

Infekcije:

Supresija inflamatornog odgovora i imunskog sistema povećava osetljivost na infekcije kao i njihovu težinu. Treba pažljivo razmotriti rizik od pogoršanja bakterijskih, gljivičnih, amebnih i virusnih infekcija tokom terapije glukokortikoidima. Klinička slika može da bude atipična i teške infekcije kao što su sepsa i tuberkuloza mogu da budu maskirane i dostignu uznapredovali stadijum pre nego što budu prepoznate.

Varičela:

Na varičelu posebno treba obratiti pažnju jer ova obično blaga bolest može da bude čak i fatalna kod imunosupresivnih pacijenata. Pacijente koji ovu bolest nisu još preboleli treba savetovati da izbegavaju blizak lični kontakt sa osobama koje imaju varičelu ili herpes zoster i da, ukoliko dođu u kontakt, zatraže hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko je pacijent dete, ovakav savet treba dati roditeljima. Pasivna imunizacija varičela zoster imunoglobulinom (VZIG) je indikovana kod svih neimunizovanih pacijenta koji primaju sistemske kortikosteroide ili su ih primali u periodu od prethodna 3 meseca, ukoliko su bili izloženi virusu varičele. Imunizaciju treba sprovesti unutar perioda od 10 dana od izloženosti virusu varičele. Ukoliko je varičela potvrđena, bolest zahteva hitan specijalistički tretman. Terapiju kortikosteroidima ne treba prekidati i može biti potrebno povećanje doze.

Morbili:

Pacijenti sa kompromitovanim imunitetom koji su došli u kontakt sa morbilima treba da prime normalni imunoglobulin što je pre moguće nakon izlaganja.

Vakcine:

Žive vakcine ne treba davati osobama koje dugotrajno primenjuju kortikosteroide. Imunski odgovor na druge vrste vakcina može da bude umanjen.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Na osnovu iskustva kod pacijenata sa poznim stadijumom primarne bilijarne ciroze (PBC) sa cirozom jetre, kod svih pacijenata sa teškim oštećenjima funkcije jetre treba očekivati povećanu sistemsku raspoloživost budesonida.

Međutim, kod pacijenata sa oboljenjima jetre bez ciroze, budesonid u dnevnoj dozi od 9 mg je bio bezbedan i dobro se podnosio. Nema podataka da su potrebne posebne preporuke za doziranje kod pacijenata sa necirotičnim oboljenjima ili neznatno oštećenom funkcijom jetre.

Smetnje vida:

Smetnje vida mogu biti prijavljene kod primene sistemski i lokalno primenjenih kortikosteroida. Ukoliko se kod pacijenta pojave simptomi kao zamagljen vid ili drugi poremećaji vida, pacijent se mora uputiti oftalmologu na procenu mogućih posledica koje uključuju kataraktu, glaukom ili retke bolesti poput

centralne seriózne hiorietinopatije (CSCR) koje se pojavljuju posle primene sistemskih i lokalnih kortikosteroida.

Ostalo:

Kortikosteroidi mogu uzrokovati supresiju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine (HPA) i smanjiti odgovor na stres. Iz tog razloga se za pacijente koji treba da se podvrgnu hirurškoj intervenciji, ili su izloženi drugim vrstama stresa, preporučuje lečenje dodatnim sistemskim glukokortikoidom.

Treba izbegavati istovremeno lečenje ketokonazolom ili drugim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Ovaj lek sadrži cetilalkohol i propilenglikol koji mogu izazvati lokalne reakcije na koži (npr. kontakti dermatitis).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije:

- *Kardiotonični glikozidi:*
Dejstvo glikozida može da bude potencirano usled nedostatka kalijuma.
- *Saluretici:*
Može da bude pojačano izlučivanje kalijuma.

Farmakokinetičke interakcije:

- Citohrom P450:

inhibitori CYP3A4:

Kod istovremenog lečenja sa CYP3A inhibitorima, uključujući proizvode koji sadrže kobicistat, očekuje se povećan rizik od sistemskih neželjenih dejstava. Ovu kombinaciju treba izbegavati osim kada korist premašuje povećan rizik od nedeljenih dejstava sistemskih kortikosteroida, u kom slučaju pacijente treba pratiti na neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida.

Ketokonazol 200 mg jednom na dan, primenjen oralno, je, pri istovremenoj primeni sa budesonidom, povećavao koncentracije budesonida u plazmi (3 mg pojedinačna doza) oko 6 puta. Kada je ketokonazol primenjen 12 sati nakon budesonida, koncentracije su se povećavale oko 3 puta. Kako nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za doziranje, ovu kombinaciju treba izbegavati.

Drugi snažni inhibitori CYP3A4 kao što su ritonavir, itrakonazol, klaritromicin i sok od grejpfruta takođe mogu značajno povećati koncentracije budesonida u plazmi. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu sa budesonidom.

induktori CYP3A4:

Supstance ili lekovi kao što su karbamazepin i rifampicin koji indukuju CYP3A4 mogu da smanje raspoloživost budesonida, kako sistemsku tako i lokalnu na intestinalnoj mukozi. Može da bude neophodno prilagođavanje doze budesonida.

supstrati CYP3A4:

Supstance ili lekovi koji se metabolišu preko CYP3A4 mogu da konkurišu budesonidu. Ukoliko je afinitet konkurentne supstance za CYP3A4 veći, to može da vodi povećanju koncentracije budesonida u plazmi ili, ukoliko se budesonid jače vezuje za CYP3A4, može da se poveća koncentracija konkurentne supstance u plazmi i tada može biti potrebno prilagođavanje/smanjenje doze tog leka.

Kod žena koje su istovremeno primale i estrogene ili oralne kontraceptive, prijavljene su povišene koncentracije i pojačano dejstvo kortikosteroida. Ovaj efekat nije registrovan pri primeni nisko-doznih kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Kako adrenalna funkcija može biti suprimirana lečenjem budesonidom, ACTH stimulišući test za dijagnozu pituitarne insuficijencije može dati lažne rezultate (niske vrednosti).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primenu leka Budenofalk, 2 mg, rektalne pene tokom trudnoće treba izbegavati osim u slučaju kada za to postoje opravdani razlozi. Postoji malo podataka o ishodima trudnoće nakon oralne primene budesonida kod ljudi. Iako podaci o upotrebi inhalacionog budesonida kod velikog broja trudnica pokazuju da nema neželjenog dejstva, treba očekivati da je maksimalna koncentracija budesonida u plazmi veća pri primeni leka Budenofalk, 2 mg, rektalne pene u poređenju sa inhaliranim budesonidom. Kod skotnih životinja, budesonid je, kao i drugi glukokortikosteroidi, uzrokovao abnormalnosti u razvoju fetusa (videti odeljak 5.3). Značaj ovoga za čoveka nije utvrđen.

Dojenje

Budesonid se izlučuje u majčino mleko (dostupni su podaci o izlučivanju nakon primene inhalacionim putem). Ipak, nakon primene Budenofalk, 2 mg, rektalne pene u terapijskim dozama očekuju se samo mali uticaj na odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija budesonidom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu budesonida na humani fertilitet. U ispitivanjima na životinjama, budesonid nije imao uticaja na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu spovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prema učestalosti definisana na sledeći način:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10000$), uključujući i izolovane slučajeve.

Klasifikacija sistema organa	Učestalosti prema MedDRA konvenciji	Reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	<i>Cushing</i> -ov sindrom, npr: lice oblika punog meseca (engl. <i>moon face</i>), centripetalna gojaznost, smanjena tolerancija glukoze, dijabetes melitus, hipertenzija, retencija natrijuma i stvaranje edema, povećano izlučivanje kalijuma, neaktivnost i/ili atrofija adrenalnog korteksa, crvene strije, steroidne akne, poremećaj sekrecije polnih hormona (npr.

		amenoreja, hirutizam, impotencija)
	Veoma retko	Usporen rast kod dece
Poremećaji oka	Veoma retko	Glaukom, katarakta, zamagljen vid (videti takođe odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Često Povremeno Retko Veoma retko	Dispepsija Duodenalni ili gastrični ulkus, Pankreatitis Konstipacija
Poremećaji imunskog sistema	Često	Povećan rizik od infekcije
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bolovi u mišićima i zglobovima, mišićna slabost i grčevi, osteoporoza
	Retko	Osteonekroza
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Veoma retko	<i>Pseudotumor cerebri</i> , uključujući papilarni edem kod adolescenata
Psihijatrijski poremećaji	Često	Depresija, razdražljivost, euforija
	Povremeno	Psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost
	Retko	Agresija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alergijski egzantem, petehije, usporeno zarastanje rana, kontaktni dermatitis
	Retko	Ekhimoza
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Povećani rizik od tromboze, vaskulitis (sindrom nakon prekidanja dugotrajne terapije)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Žarenje u rektumu i bol
	Veoma retko	Umor, malaksalost

Sledeće neželjene reakcije dodatno su prijavljene u kliničkim studijama sa Budenofalk, 2 mg, rektalnom penom, (učestalost: povremena): povećan apetit, povećanje vrednosti sedimentacije eritrocita, leukocitoza, mučnina, abdominalan bol, flatulencija, parestezija u abdominalnoj regiji, analna fisura, aftozni stomatitis, čest nagon za defekaciju, rektalno krvarenje, povećanje vrednosti transaminaza (GOT, GPT), povećanje parametara holestaze (GGT, AP), povećanje vrednosti amilaze, promene kortizola, infekcije urinarnog trakta, vrtoglavica, promene mirisa, insomnija, povećano znojenje, astenija, povećanje telesne mase.

Većina neželjenih događaja navedenih u SmPCu može se očekivati i pri lečenju drugim glikokortikoidima.

Povremeno mogu da se jave neželjena dejstva tipična za sistemske glukokortikosteroide. Ta neželjena dejstva zavise od doziranja, dužine trajanja terapije, istovremenog ili prethodnog lečenja drugim glukokortikosteroidima i od individualne osetljivosti.

Neka od ovih neželjnih događaja su prijavljena posle dugotrajne primene oralno primenjenog budesonida.

Zbog lokalnog delovanja, rizik od neželjenih reakcija na Budenofalk, 2 mg, rektalnu penu je generalno niži nego kada se uzima sistemski aktivni glikokortikosteroid.

Egzacerbacija ili ponovno javljanje ekstraintestinalnih manifestacija (naročito koje pogađaju kožu i zglobove) mogu se javiti prilikom prebacivanja pacijenta sa sistemski delujućeg glikokortikosteroida na lokalno delujući budesonid.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do sada nema poznatih slučajeva predoziranja budesonidom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Intestinalni antiinflamatorni lekovi, kortikosterodi koji deluju lokalno
ATC šifra: A07EA06

Tačan mehanizam dejstva budesonida u terapiji ulceroznog kolitisa/proktosigmoiditisa nije u potpunosti razjašnjen. Podaci iz studija kliničke farmakologije i kontrolisanih kliničkih ispitivanja jasno ukazuju na to da se način delovanja budesonida uglavnom zasniva na lokalnom delovanju u crevima. Budesonid je glukokortikosteroid sa snažnim lokalnim antiinflamatornim dejstvom. Budesonid primenjen rektalno u dozi od 2 mg praktično ne dovodi do supresije hipotalamo-pituitarno-adrenalne (HPA) osovine. Budenofalk 2 mg rektalna pena ispitivana u dozama do 4 mg budesonida na dan praktično nije pokazala uticaj na nivo kortizola u plazmi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Posle oralne primene, sistemska raspoloživost budesonida je oko 10%. Posle rektalne administracije, površine ispod krive koncentracija/vreme su oko 1,5 puta veće u odnosu na prethodne kontrole (engl. *historical control*) posmatrajući identične oralne doze budesonida. Maksimalne koncentracije se postižu u proseku 2-3 sata posle administracije Budenofalk 2 mg rektalne pene.

Distribucija:

Budesonid ima veliki volumen distribucije (oko 3 L/kg). Vezivanje za proteine plazme je u proseku 85-90%.

Biotransformacija:

Budesonid prolazi intenzivnu biotransformaciju u jetri (oko 90%) do metabolita sa slabom glukokortikosteroidnom aktivnošću. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6β-hidroksibudesonida i 16α-hidroksiprednizolona, manja je od 1% aktivnosti budesonida.

Eliminacija:

Prosečno poluvreme eliminacije je oko 3-4 sata. Prosečni klirens budesonida određen HPLC-metodama iznosi oko 10-15 L/min.

Širenje:

Scintigrafska istraživanja sa Budenofalk, 2 mg, rektalnom penom markiranom tehnejumom kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom su pokazala da se pena širi po celom sigmoidnom kolonu.

Specifične grupe pacijenata (pacijenti sa oštećenjem jetre):

Metabolizam budesonida može biti smanjen, zavisno od vrste i težine oštećenja jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja na psima su pokazala da Budenofalk, 2 mg, rektalna pena ima dobru lokalnu podnošljivost.

Pretklinički podaci iz studija akutne, subhronične i hronične toksičnosti sa budesonidom su pokazali atrofiju timusa i adrenalnog korteksa i posebno smanjenje broja limfocita. Ovi efekti su bili manje ili jednako izraženi kao kod drugih glukokortikosteroida. Ovi steroidni efekti mogu takođe biti od značaja i kod čoveka.

Budesonid nije pokazao mutageno dejstvo u brojnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

U ispitivanjima hronične toksičnosti budesonida na pacovima, uočen je blago povećan broj bazofilnih hepatičkih fokusa, a u studijama karcinogenosti, uočena je povećana incidenca primarnih hepatocelularnih neoplazmi, astrocitoma (kod mužjaka pacova) i tumora dojke (kod ženki pacova). Ovi tumori su verovatno uzrokovani specifičnim dejstvom na steroidni receptor, povećanim metaboličkim opterećenjem jetre i anaboličkim dejstvom, dakle dejstvima koja su takođe poznata iz ispitivanja drugih glukokortikosteroida na pacovima, i stoga predstavljaju dejstvo klase. Slični efekti budesonida nikada nisu zapaženi kod ljudi, ni u kliničkim ispitivanjima, niti iz spontanijih prijava.

Uopšteno, pretklinički podaci bazirani na konvencionalnim farmakološkim studijama bezbednosti, toksičnosti pri ponovljenom doziranju, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne otkrivaju bilo kakav specifičan rizik za čoveka.

Kod skotnih životinja je pokazano da budesonid, kao i drugi glukokortikosteroidi, dovodi do abnormalnosti u razvoju fetusa, ali značaj ovoga za čoveka nije utvrđen (videti takođe odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Cetilalkohol;
Limunska kiselina, monohidrat;
Dinatrijum-edetat;
Vosak, emulgujući (Polawax[®]: cetostearilalkohol/polisorbat 60);
Makrogolsteariletar;
Propilenglikol;
Voda, prečišćena.

Propelenti:

N-butan
Izobutan
Propan.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 4 nedelje.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Kontejner je pod pritiskom i sadrži zapaljivi propelent.

Ne izlagati temperaturi preko 50 °C, zaštititi od direktne sunčeve svetlosti, držati dalje od izvora vatre i toplote. Ne otvarati na silu, ne bušiti ili spaljivati čak ni kada je prazan.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za primenu leka

Unutrašnje pakovanje je kontejner od aluminijuma pod pritiskom sa ventilom za doziranje koji sadrži 14 doza od po 1,2 g rektalne pene.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan aluminijumski kontejner pod pritiskom sa ventilom za doziranje (14 x 1,2 g rektalne pene), 14 PVC aplikatora za primenu pene, obloženih belim mekim parafinom i tečnim parafinom, 14 plastičnih kesica za higijensko odstranjivanje aplikatora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

EWOPHARMA D.O.O. BEOGRAD

Borisavljevićeva 78, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 515-01-01474-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.10.2012.

Datum obnove dozvole: 01.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2017.