

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Budosan[®], 3 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

INN: budesonid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 3 mg budesonida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 12 mg laktoze, monohidrat i 276 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda.

Izgled: kapsule ružičaste boje, ispunjenje belim, okruglim, gastrozistentnim peletama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Kronova bolest

Indukcija remisije kod pacijenata sa blagom do umerenom aktivnom Kronovim bolešću koja zahvata ileum i/ili ascendentni kolon.

Napomena:

Terapija lekom Budosan 3 mg nije od koristi kod pacijenata sa Kronovom bolešću koja zahvata gornje delove gastrointestinalnog trakta. S obzirom na to da lek Budosan 3 mg deluje lokalno, ne očekuje se da ima dejstvo na simptome bolesti van creva (ekstraintestinalne simptome) npr. one koji zahvataju kožu, oči ili zglobove.

- Kolagenozni kolitis

Simptomatska terapija hronične dijareje uzrokovane kolagenoznim kolitisom.

- Autoimunski hepatitis.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Kronova bolest

Odrasli (stariji od 18 godina):

Preporučena dnevna doza je tri kapsule jednom dnevno ujutru ili jedna kapsula (koja sadrži 3 mg budesonida) 3 puta dnevno (ujutru, popodne, uveče) pre obroka, ako je to pogodnije za pacijenta.

Kolagenozni kolitis

Odrasli (stariji od 18 godina):

Preporučena dnevna doza je tri kapsule jednom dnevno ujutru pre obroka (što odgovara dnevnoj dozi od 9 mg budesonida).

Autoimunski hepatitis

Indukcija remisije (odrasle osobe starije od 18 godina):

Za indukciju remisije (tj. za normalizovanje povišenih vrednosti enzima jetre), preporučena dnevna doza je jedna kapsula tri puta na dan (ujutru, popodne i uveče), ekvivalentno ukupnoj dnevnoj dozi od 9 mg budesonida.

Održavanje remisije (odrasle osobe starije od 18 godina):

Nakon postizanja remisije, preporučena dnevna doza je jedna kapsula dva puta na dan (ujutru i uveče, ekvivalentno ukupnoj dnevnoj dozi od 6 mg budesonida).

Ako se za vreme terapije održavanja povise vrednosti transaminaza ALT i/ili AST, dozu treba povećati na 3 kapsule dnevno, kao kod indukcije remisije (ekvivalentno ukupnoj dnevnoj dozi od 9 mg budesonida).

Kod pacijenata koji podnose azatioprin, za indukciju i održavanje remisije budesonid treba kombinovati sa azatioprinom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Nema posebnih preporuka za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Potreban je oprez kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Sve indikacije

Deca:

Lek Budosan 3 mg ne sme se primenjivati kod dece mlađe od 12 godina zbog toga što nema dovoljno iskustva sa primenom leka u ovoj populaciji, kao i mogućeg povećanog rizika od adrenalne supresije u ovoj populaciji.

Adolescenti:

Bezbednost i efikasnost leka Budosan 3 mg kod dece uzrasta od 12 do 18 godina još uvek nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o primeni leka kod adolescenata (uzrasta od 12 do 18 godina) sa autoimunskim hepatitisom su opisani u odeljcima 4.8 i 5.1. Međutim, preporuke za doziranje se ne mogu dati.

Način primene:

Kapsule treba progutati cele, bez žvakanja, sa dosta tečnosti (tj. čašom vode) oko pola sata pre obroka.

Pacijenti koji imaju poteškoće sa gutanjem kapsula mogu ih otvoriti i popiti gastrozistentne pelete cele, bez žvakanja, sa dosta tečnosti. Ovaj način primene neće uticati na efikasnost leka Budosan 3 mg.

Trajanje terapije:

Kronova bolest i kolagenozni kolitis

Trajanje terapije kod aktivne Kronove bolesti i kolagenoznog kolitisa je potrebno ograničiti na 8 nedelja.

Autoimunski hepatitis

Za indukciju remisije, potrebno je primenjivati ukupnu dnevnu dozu do 9 mg sve dok se ne postigne remisija. Nakon toga, za održavanje remisije je potrebno primenjivati ukupnu dnevnu dozu od 6 mg budesonida. Terapiju održavanja autoimunskog hepatitis treba nastaviti još najmanje 24 meseca. Terapija se može prekinuti ako je remisija biohemijski stabilna i biopsija jetre ne otkriva bilo kakve znake akutne inflamacije.

Prekid terapije

Terapiju lekom Budosan 3 mg ne treba naglo prekidati, već treba postepeno smanjivati doze. U prvoj nedelji, dozu treba smanjiti na dve kapsule na dan (jedna ujutru, jedna uveče). U drugoj nedelji bi trebalo uzimati samo jednu kapsulu ujutro. Nakon toga, terapija može da se obustavi.

4.3. Kontraindikacije

Lek Budosan 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 Budosan u odnosu na nivo kod konvencionalne terapije oralnim steroidima. Stoga prelazak sa druge steroidne terapije može dovesti do 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.

Žive 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.

Ostalo:

Kortikosteroidi mogu uzrokovati supresiju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine (HPA) 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).

Lek Budosan 3 mg sadrži laktozu i saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktoze, intolerancijom na fruktozu ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Kod pacijenata sa autoimunskim hepatitisom treba redovno pratiti vrednosti transaminaza (ALT, AST) u serumu (na svake 2 nedelje tokom prvog meseca terapije, a zatim najmanje na svaka 3 meseca) kako bi se olakšalo prilagođavanje doze budesonida.

Uzimanje leka Budosan, 3 mg, može dati pozitivne rezultate na doping testu.

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***

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. Stoga treba izbegavati istovremeno uzimanje 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 potrebno prilagođavanje doze budesonida.

- *supstrati CYP3A4*

Supstance ili lekovi koji se metabolišu preko CYP3A4 mogu konkurisati budesonidu. Ukoliko je afinitet konkurentne supstance za CYP3A veći, to može da vodi povećanju koncentracija budesonida u plazmi. Ukoliko budesonid ima veći afinitet za CYP3A, mogu da se povećaju koncentracije konkurentne supstance u plazmi. U takvim slučajevima, može biti potrebno prilagoditi/smanjiti dozu konkurentne supstance.

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 malih doza kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Istovremena primena preporučenih doza cimetidina i budesonida ima mali, klinički beznačajan uticaj na farmakokinetiku budesonida. Omeprazol nema uticaja na farmakokinetiku budesonida.

Supstance koje vezuju steroide:

U teoriji, potencijalne interakcije sa sintetičkim smolama koje vezuju steroide kao što je holestiramin i sa antacidima se ne mogu isključiti. Ukoliko se daju istovremeno sa lekom Budosan, rezultat takvih interakcija može da bude smanjenje dejstva budesonida. Stoga ove preparate ne treba uzimati istovremeno, već u razmaku od najmanje 2 sata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primenu leka Budosan 3 mg 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 Budosan 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 uzimanja leka Budosan 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 lekom 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, hirzutizam, impotencija)
	Veoma retko	Usporen rast kod dece
Poremećaji oka	Veoma retko	Glaukom, katarakta
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma retko	Želudačne tegobe, gastroduodenalni 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
	Veoma retko	Aseptična nekroza kosti (butna kost i glava nadlaktice)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Veoma retko	<i>Pseudotumor cerebri</i> , uključujući papilarni edem kod adolescenata
Psihijatrijski poremećaji	Često	Depresija, razdražljivost, euforija
	Veoma retko	Različita psihijatrijska dejstva ili poremećaj ponašanja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alergijski egzantem, petehije, ekhimoza, usporeno zarastanje rana, kontaktni dermatitis
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Povećani rizik od tromboze, vaskulitis (sindrom nakon prekidanja dugotrajne terapije)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma retko	Umor, malaksalost

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.

Kliničke studije su pokazale da je učestalost neželjenih dejstava povezanih sa glukokortikosteroidima manja kod leka Budosan, 3 mg, nego kod oralne primene ekvivalentnih doza prednizolona.

Kod pacijenta, prilikom prelaska sa sistemskog glukokortikosteroida na budesonid koji je lokalnog dejstva, može da dođe do egzacerbacije ili ponovne pojave ekstraintestinalnih manifestacija (posebno onih koji pogađaju kožu i zglobove).

Neželjena dejstva iz kliničkih studija kod pacijenata sa autoimunskim hepatitisom:

U kliničkoj studiji na pacijentima sa autoimunskim hepatitisom, neželjena dejstva su prijavljena kod 57% od 102 pacijenta lečenih budesonidom (za poređenje: u 79% od 105 pacijenata lečenih prednizonom). Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo kod pacijenata lečenih budesonidom su bile promene na koži (naročito akne) (kod 23% lečenih), endokrini poremećaji kao što je *Cushig*-ovi simptomi (16% lečenih), gastrointestinalni poremećaji (14% lečenih), psihijatrijski poremećaji (uglavnom promene raspoloženja) (14% lečenih) i glavobolja (12% lečenih). Sa izuzetkom glavobolje, ova neželjena dejstva su se ređe javljala sa budesonidom nego prilikom primene prednizona.

Vrste i učestalost neželjenih dejstava u subpopulaciji pedijatrijskih pacijenata su bile uporedive sa onima koje su se javljale kod odraslih (videti takođe odeljak 5.1).

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 inflamatornih bolesti creva nije u potpunosti razjašnjen. Podaci iz kliničkih farmakoloških studija i drugih kontrolisanih kliničkih ispitivanja ukazuju na to da se mehanizam dejstva budesonida uglavnom zasniva na lokalnom delovanju u crevima. Budesonid je glukokortikosteroid jakog lokalnog antiinflamatornog dejstva. U dozama klinički ekvivalentnim dozama glukokortikosteroida sistemskog dejstva, budesonid dovodi do značajno manje supresije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (HPA) i ima manji uticaj na markere inflamacije.

Lek Budosan, 3 mg, pokazuje dozno zavisni uticaj na nivo kortizola u plazmi koji je, pri preporučenom doziranju od 3 x 3 mg budesonida na dan, značajno manji nego pri kliničkim ekvivalentnim efektivnim dozama sistemskih glukokortikoida.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička studija kod pacijenata sa Kronovom bolešću

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, dvostruko maskiranoj (*double-dummy*) studiji kod pacijenata sa blagom do umerenom Kronovom bolešću (200 < CDAI < 400) lokalizovanoj na terminalnom ileumu i/ili ascendentnom kolonu, efikasnost 9 mg budesonida u pojedinačnoj dnevnoj dozi je poređena sa terapijom sa 3 mg budesonida koji se uzimao tri puta dnevno.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio procenat pacijenata u remisiji (CDAI < 150), na kraju 8. nedelje.

Ukupno 471 pacijent je bio uključen u studiju (analiza svih uključenih pacijenata, engl. *full analysis set*, FAS), a 439 pacijenata su bilo u setu analize po protokolu (PP, engl. *per protocol analysis set*). Nije bilo značajne razlike u polaznim karakteristikama obe lečene grupe. U konfirmatornoj analizi, 71,3% pacijenata bilo je u remisiji u grupi koja je primala 9 mg jednom dnevno, a 75,1% u grupi koja je primala 3 mg tri puta dnevno (PP) (p: 0,01975) što pokazuje neinferiornost primene 9 mg budesonida jednom dnevno u odnosu na 3 mg budesonida tri puta na dan.

Nisu prijavljeni ozbiljni neželjeni događaji koji su povezani sa lekom.

Deca i adolescenti

Klinička studija kod autoimunskog hepatitisa

Bezbednost i efikasnost budesonida je ispitivana u periodu od 6 meseci kod 46 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 9 do 18 godina. Za indukciju remisije, 19 pacijenata je primalo budesonid (9 mg), a 27 pacijenata prednizon (inicijalno 40 mg). Zatim su pacijenti narednih 6 meseci bili na otvorenom lečenju uz praćenje sa budesonidom.

Udeo pacijenata sa potpunim odgovorom (= normalizovanje AST i ALT bez ijednog neželjenog dejstva specifičnog za steroide) bila je značajno manja u grupi pacijenata ≤ 18 godina nego u grupi odraslih. Nakon narednih 6 meseci terapije budesonidom, razlika između starosnih grupa se znatno smanjila. U odnosu na broj pacijenata sa potpunim odgovorom, nije bilo značajne razlike između pacijenata početno lečenih prednizonom i pacijenata početno lečenih budesonidom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Resorpcija Budosan, 3 mg, tvrdih kapsula je, zahvaljujući specifičnoj oblozi gastrozistentnih peleta koje sadrže, odložena za 2-3 sata. Kod zdravih dobrovoljaca, kao i kod pacijenata sa Kronovom bolešću, srednja maksimalna koncentracija u plazmi od oko 1-2 nanograma/mL budesonida je izmerena oko 5 sati nakon pojedinačne doze od 1 kapsule Budosan 3 mg pre obroka. Do maksimalnog oslobađanja dolazi u terminalnom ileumu i cekumu, glavnim mestima inflamacije kod Kronove bolesti.

Istovremeno uzimanje hrane može da odloži gastrointestinalnu pasažu za oko 2-3 sata. U takvim slučajevima, odložena resorpcija se produžava na oko 4-6 sati, ali ne dovodi do promene brzine resorpcije.

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 dva glavna metabolita, 6β-hidroksibudesonida i 16α-hidroksiprednizolona, je manja od 1% aktivnosti budesonida.

Eliminacija:

Prosečno poluvreme eliminacije posle oralne primene je oko 3-4 sata. Sistemska raspoloživost kod zdravih dobrovoljaca kao i kod pacijenata sa inflamatornim oboljenjima creva na prazan stomak iznosi 9-13%. Klirens budesonida je oko 10-15 L/min.

Budesonid se u zanemarljivim količinama eliminiše putem bubrega.

Specifične grupe pacijenta (pacijenti sa oštećenjem jetre):

Značajan procenat budesonida se metaboliše u jetri. Kod pacijenata sa hepatičnom disfunkcijom, sistemska izloženost budesonidu može biti povećana zbog smanjenog metabolizma preko CYP3A. Ovo zavisi od vrste i težine oboljenja jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci iz studija akutne, subhronične i hronične toksičnosti sa budesonidom su pokazali atrofiju timusa i adrenalnog korteksa i posebno smanjenje broja limfocita. Ova dejstva su bila manje ili jednako izražena kao i kod drugih glukokortikosteroida. Kao i kod drugih glukokortikosteroida, u zavisnosti od doze i dužine primene i u zavisnosti od oboljenja, ovi steroidni efekti mogu biti takođe od značaja i za čoveka.

Budesonid nije pokazao mutageno dejstvo u serijama *in vitro* i *in vivo* testova.

U hroničnim studijama na pacovima koji su primali budesonid, uočen je blago povećan broj bazofilnih hepatičnih fokusa. U studijama karcinogenosti, bila je povećana incidenca primarnih hepatocelularnih neoplazmi, astrocitoma (mužjaci pacova) i tumora dojke (ženke pacova). Ovi tumori su verovatno posledica specifičnog dejstva na steroidni receptor, povećanog metaboličkog opterećenja i anaboličkog dejstva na jetru, što je takođe poznato i za druge glukokortikosteroide iz studija na pacovima, te predstavljaju klasni efekat kod ove vrste.

Budesonid nije imao uticaja na fertilitet pacova. Kod skotnih životinja, budesonid je, kao i drugi glukokortikosteroidi, dovodio do smrti i abnormalnosti razvoja fetusa (mala veličina legla, intrauterini zastoj u rastu fetusa i abnormalnosti skeleta). Postoje izveštaji da neki glukokortikosteroidi izazivaju rascep nepca kod životinja. Značaj ovih nalaza za čoveka nije utvrđen (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Talk;

Trietilcitrat;

Poli(etilakrilna kiselina, metilakrilat, trimetilamonijum etilmetakrilat hlorid)(1:2:0,1) kao disperzija 12,5% (Eudragit RS 12,5);

Poli(etilakrilat, metilmetakrilat, trimetilamonijum etilmetakrilat hlorid) kao rastvor 12,5% (Eudragit RS 12,5);

Metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2) (Eudragit S 100);

Metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:1) (Eudragit L 100);

Povidon K25;

Laktoza, monohidrat;

Šećerne sfere (*sastav*: saharoza; skrob, kukuruzni);

Omotač kapsule:

Želatin;

Eritrozin (E 127);

Titan-dioksid (E171);

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172);

Gvožđe (III)-oksid, crni (E 172);

Natrijum-dodecilsulfat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od aluminijum/PVC/PVDC folije koji sadrži 10 gastrozistentnih kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 blistera (ukupno 100 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

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

Nema posebnih zahteva.

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 poslednje obnove dozvole: 515-01-03384-16-001

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

Datum prve dozvole: 13.07.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2017.