

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDENOFALK 3 mg enterik kaplı mikropellet içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Budesonid 3 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 12 mg

Sukroz 240 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı mikropellet içeren sert kapsül

Beyaz yuvarlak pelletler içeren pembe sert kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- İleumu (kıvrık bağırsak) ve/veya asendan kolonu (kalın bağırsağın bir kısmı) etkileyen hafif ve orta şiddette akut Crohn hastalığı,
- Mikroskopik kolit
- Otoimmün hepatit.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Crohn Hastalığı tedavisinde
18 yaşından büyük erişkinlerde:

Remisyon indüksiyonu

Önerilen günlük doz, sabahları günde bir kez üç BUDENOFALK veya eğer hastaya daha uygun geliyorsa BUDENOFALK'ın (3 mg budesonid içeren kapsül) günde üç kez (sabah, öğle ve akşam; toplam günlük doz 9 mg budesonid olacak şekilde) birer kapsül alınmasıdır.

Tedavi süresi

Tedavi süresi genellikle 8 haftadır.

Mikroskopik kolit tedavisinde



18 yaşından büyük erişkinlerde:

Remisyon indüksiyonu

Önerilen günlük doz, sabahları kahvaltıdan önce günde bir kez (günlük doz 9 mg budesonide karşılık gelen) üç kapsül alınmasıdır.

Remisyonun idamesi

İdame tedavisi, ancak başarılı indüksiyon tedavisinden sonra mikroskopik kolit semptomları sıkça tekrarlayan hastalarda başlatılmalıdır. Hastanın bireysel gereksinimlerine göre, günde bir kez sabahları iki kapsül (6 mg budesonid) alınacak şekilde veya günde bir kez sabah iki kapsül ve günde bir kez sabah bir kapsül dönüşümlü olarak alınacak şekilde (günde ortalama 4,5 mg budesonid dozuna karşılık gelir) bir dozaj rejimi uygulanabilir. Etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Tedavi süresi

Remisyon indüksiyonu için tedavi süresi genellikle 8 haftadır. İdame tedavisinde tedavi etkisi, idame tedavisine başladıktan en geç 12 ay sonra, tedavinin sürdürülmesinin gerekli olup olmadığını belirlemek üzere düzenli olarak değerlendirilmelidir. İdame tedavisi ancak, bireysel hasta için faydaların risklerden daha fazla olduğu kanaatine varıldığı takdirde 12 aydan uzun bir süreye uzatılmalıdır.

Otoimmün hepatit tedavisinde

18 yaşından büyük erişkinlerde:

Remisyon-indüksiyonu

Remisyon indüksiyonu için (örn; yükselmiş karaciğer fonksiyon parametrelerinin normal değerlere dönmesi) önerilen günlük doz, BUDENOFALK'ın (3 mg budesonid içeren kapsül) günde üç kez (sabah, öğle ve akşam; toplam günlük doz 9 budesonid mg olacak şekilde) birer kapsül alınmasıdır.

Remisyonun idamesi:

Remisyon sağlandıktan sonra önerilen günlük doz, BUDENOFALK'ın (3 mg budesonid içeren kapsül) günde 2 kez (sabah ve akşam; toplam günlük doz 6 mg budesonid olacak şekilde) birer kapsül alınmasıdır.

Eğer; transaminazlar (ALT ve/veya AST), remisyonun idamesi sırasında yükselirse, doz, remisyon indüksiyonunda tarif edildiği gibi günde 3 kapsüle çıkarılmalıdır (toplam günlük doz 9 mg budesonid olacak şekilde).

Azatiyoprini tolere edebilen hastalarda, remisyon indüksiyonunda ve idame tedavilerinde budesonid, azatiyoprin ile kombine edilmelidir.

Tedavi süresi

Remisyon indüksiyonunda, günlük toplam 9 mg budesonid dozu remisyon sağlanana kadar verilmelidir. Daha sonra, remisyonun idamesi için toplam günlük doz 6 mg budesonid olmalıdır. Otoimmün hepatitin remisyonunun idamesi için tedaviye en az 24 ay süreyle devam edilmelidir. Tedavi ancak, karaciğer biyopsisinde enflamasyona dair bir belirtinin olmaması ve biyokimyasal remisyonun sabit olarak korunması durumunda sonlanabilir.

Tedavinin sonlandırılması:

BUDENOFALK tedavisi birden sonlandırılmamalıdır, kademe kademe azaltılmalıdır. 2 hafta



boyunca kademeli doz azaltımı önerilir.

Uygulama şekli:

Kapsüller yemeklerden yaklaşık yarım saat önce, bol miktarda sıvı (örneğin bir bardak su) ile bütün olarak yutulmalıdır.

Yutma zorluğu yaşayan hastalar, sert kapsülleri açıp enterik granülleri çiğnmeden ve bol sıvı ile direkt alabilir. Bu durum, Budenofalk 3 mg'ın etkililiğini azaltmaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için özel bir dozaj önerisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Hafif ve orta düzey karaciğer bozukluğu olan hastalara dikkat edilmelidir. Hepatik siroz olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hepatik sirozu bulunan geç evre primer biliyer sirozdan (PBS) muzdarip hastalar ile elde edilen deneyime dayanarak, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalarda budesonidin artmış sistemik yararlanımı beklenebilir. Bununla birlikte, hepatik siroz olmaksızın karaciğer hastalığı olan hastalarda 9 mg'lık günlük dozlarda budesonid güvenlidir ve iyi tolere edilmiştir. Sirotik olmayan karaciğer hastalıkları veya hafifçe karaciğer fonksiyonlarında bozulma bulunan hastalar için spesifik bir doz önerisinin gerekli olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

BUDENOFALK, yetersiz deneyim ve bu yaş grubunda artan olası adrenal süpresyon riskinden dolayı, 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

BUDENOFALK'ın, 12-18 yaşlar arasındaki ergenler için güvenlilik ve etkililiği henüz ispatlanmamıştır. 12-18 yaşlar arasındaki Crohn hastalığı ve otoimmün hepatiti olan ergenler için mevcut bilgiler 4.8 ve 5.1 bölümlerinde verilmiştir, fakat pozoloji için tavsiye verilememektedir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BUDENOFALK

- Budesonid veya preparatın diğer bileşenlerinden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı,
- Karaciğer sirozu

olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BUDENOFALK 3 mg ile tedavi geleneksel oral glukokortikosteroid tedavisine göre daha düşük sistemik steroid düzeyleri ile sonuçlanır. Bu nedenle, başka glukokortikosteroid tedavisinden bu tedaviye geçildiğinde sistemik steroid düzeyi değişiklikleri ile ilgili belirtiler görülebilir.

Tüberküloz, hipertansiyon, diabetes mellitus, osteoporoz, peptik ülser, glokom, kataral⁺ ailesinde diyabet öyküsü, ailesinde glokom öyküsü veya glukokortikosteroidlerin istenmey



etkilere neden olabileceği diğer durumdaki hastalarda dikkatli olunması gerekir.

Crohn hastalığının üst gastrointestinal bölgeyi etkilediği hastalarda, BUDENOFALK tedavisi uygun değildir.

BUDENOFALK'ın tercihen lokal olarak etki etmesi nedeniyle örn: Deri, göz veya eklemleri ilgilendiren ekstraintestinal semptomlardan muzdarip hastalar için faydalı etkileri olması beklenmez.

Kortikosteroidlerin sistemik etkileri, özellikle yüksek dozlarda ve uzun periyotlarda reçetelendirilmişse, ortaya çıkabilir. Bu etkiler arasında; Cushing sendromu, adrenal süpresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve çok çeşitli psikiyatrik/ davranışsal etkiler (bkz. Bölüm 4.8) bulunmaktadır.

Enfeksiyonlar:

Enflamatuvar yanıtın ve immün sistemin süpresyonu, enfeksiyona yatkınlığı ve enfeksiyonun şiddetini artırır. Glukokortikoid tedavisi sırasında, bakteriyal, fungal, amibik ve viral enfeksiyonların kötüleşme riski dikkatli olarak göz önünde tutulmalıdır. Klinik seyir çoğu kez atipik olabilir ve sepsis ve tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlar maskelenebilir ya da saptanmadan önce daha ileri bir seviyeye ulaşmış olabilir.

Suçiçeği:

Normalde hafif bir hastalık olan suçiçeği, immün yanıtı baskılanmış hastalarda ölümcül olabilir. Hastalığı geçirmemiş kişiler; suçiçeği ya da zonalı (herpes zosterli) hastalarla yakın temastan kaçınılmalıdır. Eğer maruz kalırlarsa, derhal tıbbi müdahaleye başvurmalarıdır. Eğer hasta çocuk ise, ebeveynlerine yukarıdaki tavsiye verilmelidir. Varicella zoster immunoglobulin (VZIG) ile pasif immünizasyon, sistemik kortikosteroid alan veya son 3 ay içinde kullanmış olan bağışıklığı olmayan hastalarda gereklidir. İmmünizasyon suçiçeğine maruz kalındığı andan itibaren 10 gün içinde yapılmalıdır. Eğer suçiçeği tanısı doğrulanırsa, bu hastalık acil ve özel tedavi gerektirir. Glukokortikosteroid tedavisi sonlandırılmamalıdır, ilacın dozunun yükseltilmesi gerekebilir.

Kızamık:

Kızamıkla temas eden bağışıklığı zayıf hastalar, maruz kaldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede normal immünoglobulin almalıdır.

Aşılar:

Kronik glukokortikosteroid kullanan bireylere canlı aşılar yapılmamalıdır. Diğer aşılarla karşı antikor cevabı azalabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar:

Hepatik sirozu bulunan geç evre primer biliyer sirozdan (PBS) muzdarip hastalar ile elde edilen deneyime dayanarak, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalarda budesonidin sistemik yararlanımında artış beklenebilir.

Bununla birlikte, hepatik siroz olmaksızın karaciğer hastalığı olan hastalarda 9 mg'lık günlük dozlarda budesonid güvenlidir ve iyi tolere edilmiştir. Sirotik olmayan karaciğer hastalıkları veya karaciğer fonksiyonlarında hafif bozulma olan hastalar için spesifik bir doz önerisinin gerekli olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.



Görme bozukluğu:

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Eğer hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi belirtiler ortaya çıkarsa, sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı sonrası rapor edilen katarakt, glokom veya merkezi seröz korioretinopati (MSKR) gibi seyrek hastalıklar dahil olası nedenleri değerlendirmek amacıyla hastanın göz hekimine sevk edilmesi dikkate alınmalıdır.

Diğerleri:

Glukokortikosteroidler hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksın baskılanmasına neden olabilir ve stres yanıtını azaltabilir. Bu nedenle, hastalar ameliyat veya başka strese maruz kaldıklarında, destekleyici sistemik glukokortikosteroid tedavisi tavsiye edilir.

BUDENOFALK'ın ketokonazol veya diğer CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte tedavisinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İçeriğindeki sukroz nedeniyle, nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların BUDENOFALK'ı kullanmamaları gerekir.

İçeriğindeki laktoz nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların BUDENOFALK'ı kullanmamaları gerekir.

Otoimmün hepatiti olan hastalarda; budesonidin dozunu doğru olarak ayarlayabilmek için transaminazların serum seviyeleri (ALT, AST) belirli aralıklarla izlenmelidir. Tedavinin birinci ayında iki haftada bir; daha sonrasında en az 3 ayda bir, transaminaz seviyeleri değerlendirilmelidir.

BUDENOFALK, doping testlerinde pozitif sonuç alınmasına neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Kardiyak glikozidleri:

Potasyum eksikliğine bağlı olarak glikozidlerin etkileri artabilir.

Salüretikler:

Potasyum atılımı artabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Sitokrom P450:

-CYP3A4 inhibitörleri:

Kobisistat içeren ürünler dahil CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanması, sistemik yan etki riskini artırması beklenir. Fayda, sistemik kortikosteroid yan etkilerin riskinde artıştan daha ağır basmadıkça, kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda, hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

Günde tek seferde 200 mg ketokonazolün oral olarak, budesonid (3 mg tek doz) ile birlikte alınması, budesonidin plazma konsantrasyonunu yaklaşık 6 kat artırır. Ketokonazol budesonidten 12 saat sonra alındığında; plazma konsantrasyonu yaklaşık 3 kat artar. Dc



tavsiyeleri için yeterli veri olmadığı için kombinasyon yapılmamalıdır.

Ritonavir, itrakonazol, klaritromisin ve greyfurt suyu gibi diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinin de budesonidin plazma konsantrasyonunu belirgin şekilde yükseltmesi olasıdır. Bu nedenle budesonidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca greyfurt suyuyla beraber alınımından da kaçınılmalıdır.

-CYP3A4 indükleyicileri:

Karbamazepin ve rifampisin gibi CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar, gastrointestinal bölge mukozasında budesonidin sistemik ve lokal etkilerini azaltabilir. Budesonidin dozunda ayarlama yapmak gerekebilir.

-CYP3A4 substratları:

CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlar, budesonid ile yarışma halindedir. Yarışma halinde olduğu ilacın CYP3A4'e afinitesi daha fazla ise, bu durum budesonidin plazma konsantrasyonunun yükselmesine yol açabilir. Eğer, budesonid CYP3A4'e daha güçlü bağlanırsa, rekabet halinde olduğu ilacın konsantrasyonu plazmada yükselebilir ve bu ilacın doz ayarlaması/ azaltılması gerekebilir.

Östrojen veya oral kontraseptif alan kadınlarda budesonidin plazma konsantrasyonlarında artış ve glukokortikosteroidlerin etkilerinde artış raporlanmıştır ancak bu durum düşük doz oral kontraseptif kombinasyonları ile gözlenmemiştir.

Simetidin'in önerilen dozlarında budesonid ile kombinasyonu, budesonidin farmakokinetiği üzerine az, fakat önemsiz bir etkiye sahiptir. Omeprazolün, budesonidin farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.

Steroid bağlayıcı bileşikler:

Kolestiramin gibi steroid bağlayıcı sentetik reçinelerle ve antiasitlerle potansiyel etkileşimler göz ardı edilemez. Kolestiramin ve antiasitler BUDENOFALK ile aynı anda verildiğinde bu tür etkileşimler budesonidin etkisini azaltacaktır. Bu nedenle bu preparatlar birbirinden en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Budesonid ile tedavi edilirken adrenal fonksiyon baskılanabileceği için, hipofiz yetmezliğini teşhis etmek için bir ACTH stimülasyon testi yanlış sonuçlar (düşük değerler) verebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda öncelikle gebelik ihtimali dışlanmalı, daha son



BUDENOFALK tedavisine başlanmalı ve tedavi sırasında uygun kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

BUDENOFALK'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

BUDENOFALK gerekli olmadıkça (fetüs üzerindeki potansiyel yararları potansiyel risklerinden üstün gelmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çok sayıda maruz kalmış gebelikte inhale budesonid kullanımı üzerine veriler advers etki varlığı göstermemekle birlikte, BUDENOFALK ile inhale budesonid karşılaştırıldığında, budesonidin plazmada maksimum konsantrasyonunun daha yüksek olması beklenmelidir.

Hamile hayvanlarda, budesonidin diğer glukokortikosteroidler gibi fetüsün gelişiminde anomalilere neden olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Bunun insan için klinik önemi belirlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Budesonid anne sütüne geçer (inhalasyon yoluyla kullanımdan sonra atılım verileri mevcuttur). Bununla birlikte, terapötik doz aralığındaki BUDENOFALK alımından sonra, anne sütü ile beslenen çocuk üzerinde sadece küçük etkiler beklenmektedir. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine ya da budesonid tedavisinin sonlandırılıp sonlandırılmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına, çocuğun emzirilmesinin faydası ve annenin tedavisinin faydası dikkate alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Budesonidin insanlarda üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında budesonid tedavisinden sonra doğurganlık etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BUDENOFALK'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkileri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık verilerine göre yan etkiler değerlendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$ ila $< 1/100$);

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$);

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$);

Çok seyrek ($< 1/10.000$),

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ sistemi sınıfı	MedDRA sözleşmesine göre sıklık	Advers reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Enfeksiyon riski artışı



Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Cushing sendromu (örn: ay yüzü, gövde obezite, azalmış glikoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, sodyum birikimi ve ödem oluşumu, potasyum atılımında artış, adrenal kortekste inaktivite veya atrofi, kırmızı stria, steroid akne, seks hormon salınımında bozukluk (örn: Amenore, hirsutizm, impotens))
	Çok seyrek	Çocuklarda büyüme geriliği
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Depresyon, irritabilite, öfori
	Yaygın olmayan	Psikomotor hiperaktivite, anksiyete
	Seyrek	Agresif olma durumu
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı
	Çok seyrek	Ergenlerde psödo tümör serebri (papilödem dahil)
Göz hastalıkları	Seyrek	Glokom, katarakt, bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)
Vasküler hastalıkları	Çok seyrek	Artmış tromboz riski, vaskülit (uzun süreli tedavi sonrası geri çekilme sendromu)
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, karın ağrısı
	Yaygın olmayan	Duodenal veya gastrik ülser
	Seyrek	Pankreatit
	Çok seyrek	Konstipasyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Alerjik ekzantem, peteşi, yara iyileşmesinde gecikme, kontakt dermatit
	Seyrek	Ekimoz
Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas ve eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü ve kas çekilmesi, osteoporoz
	Seyrek	Osteonekroz
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok seyrek	Yorgunluk, kırgınlık

Bu KÜB’de listelenen advers olayların çoğu diğer glukokortikosteroidlerle tedavilerde de beklenebilir.

Bazen sistemik glukokortikosteroidlerin tipik yan etkileri meydana gelebilir. Bu yan etkiler doza, tedavinin süresine, diğer glukokortikosteroid preparatları ile daha önceden yapılan veya birlikte yapılan tedaviye ve kişisel duyarlılığa bağlıdır.

Klinik çalışmalar, BUDENOFALK’ın glukokortikoidlerle ilgili yan etkilerinin sıklığının, eşit dozlarda oral prednizolon tedavisiyle kıyaslandığında daha az olduğunu göstermiştir.

Bir hastanın, sistemik olarak etki eden glukokortikosteroidlerden lokal etki eden budesonide geçişinde bir alevlenme veya ekstra bağırsak belirtileri yeniden (özellikle deri ve eklem etkileyen) ortaya çıkabilir.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Crohn hastalığı

Crohn hastalığı olan 82 pediyatrik hastanın BUDENOFALK ile tedavi edildiği klinik çalışmalarda; en sık görülen istenmeyen etkiler adrenal süpresyon ve baş ağrısı olmuştur. Glukokortikosteroidlere özgü yan etkilerin yanında baş dönmesi, bulantı, kusma ve hiperakuzi gibi seyrek istenmeyen etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1).

Otoimmün hepatit

Otoimmün hepatiti olan 42 pediyatrik hastada yapılan klinik çalışmadaki güvenlik verileri istenmeyen etkilerin erişkin popülasyonda görülenden farklı veya daha sık olmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Budesonidin doz aşımıyla ilgili bugüne kadar herhangi bir olgu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lokal etkili kortikosteroidler
ATC kodu: A07EA06

Crohn hastalığında budesonidin etki mekanizması her yönüyle anlaşılmamıştır. Farmakolojik ve kontrollü klinik çalışmalar, budesonidin etki mekanizmasının temel olarak bağırsakta lokal etkiye bağlı olduğunu göstermektedir. Budesonid, güçlü lokal anti-enflamatuvar etkililiği olan bir glukokortikosteroiddir. Glukokortikosteroidlerin sistemik olarak etkililik gösterdiği dozlara eşdeğer dozlarda budesonid, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen üzerinde anlamlı derecede daha az baskılamaya neden olmakta ve enflamatuvar göstergeler üzerinde daha az etki göstermektedir.

BUDENOFALK doza bağımlı etki gösterir ve önerilen 9 mg/gün budesonid dozunda klinik olarak eşit etkililiğe sahip sistemik glukokortikosteroid dozlarına göre plazma kortizol düzeylerine anlamlı olarak daha az etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Crohn hastalığı olan yetişkin hastalarda klinik çalışma:

Terminal ileum ve/veya asendan kolonu etkileyen hafif – orta derecede Crohn hastalığı ($200 < \text{CHAİ} < 400$) olan hastalarda, randomize, çift-kör, çift-plasebo çalışmasında, günde bir kez 9 mg budesonidin (9 mg OD), günde üç kez 3 mg budesonid (3 mg TID) tedavisine kıyasla etkililiği karşılaştırılmıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, 8. haftada remisyondaki ($\text{CHAİ} < 150$) hastalar ile orantılıdır.



439 hasta her protokoldeki analiz setine göre olmak üzere, toplam 471 hasta çalışmaya (tam analiz seti) dahil edilmiştir. Her iki tedavi grubu için temel özelliklerde anlamlı farklılıklar olmamıştır. Doğrulama analizinde, günde bir kez 9 mg OD grubundaki hastaların % 71,3'ü ve günde üç kez 3 mg TID (PP) (p=0,01975) grubundaki hastaların %75,1'i remisyonda olup 9 mg budesonid OD'nin, 3 mg budesonid TID ile eşit etkililikte olduğunu göstermiştir.

İlaç ile ilgili hiçbir ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Mikroskopik kolit

Kollajenöz kolitte remisyon indüksiyonu klinik çalışmaları

Budesonidin kollajenöz kolitte remisyon indüksiyonu için etkililik ve güvenliliği aktif kollajenöz koliti olan hastalarda iki prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

Bir çalışmada 30 hasta günde 9 mg budesonid tedavisi, 25 hasta günde 3 mg mesalazin tedavisi ve 37 kişi plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Primer etkililik değişkeni günde ≤ 3 kez dışkılamak olarak tanımlanan klinik remisyondaki hasta oranı olmuştur. Budesonid ile tedavi edilen hastaların % 80'i, mesalazin ile tedavi edilen hastaların % 44'ü ve plasebo grubundaki hastaların % 59,5'i primer son noktaya ulaşmıştır (budesonide karşı plasebo = 0,072). Çalışma ilacının son uygulanmasından önceki son 7 gün içinde ortalama < 3 dışkılama/gün ve ortalama < 1 sulu dışkılama/gün şeklinde dışkı kıvamını da dikkate alan başka bir klinik remisyon tanımına göre budesonid grubundaki hastaların %80'i, mesalazin grubundaki hastaların % 32'si ve plasebo grubundaki hastaların % 37,8'i remisyon elde etmiştir (budesonide karşı plasebo: p < 0,0006). Budesonid güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Budesonid grubundaki advers olayların hiçbirinin ilaçla ilişkili olduğu düşünülmemiştir.

Başka bir çalışmada 14 hasta günde 9 mg budesonid tedavisine randomize edilirken 14'ü plaseboya randomize edilmiştir. Primer etkililik değişkeni başlangıçtaki hastalık aktivitesinin $\leq$ % 50'sine azalma olarak tanımlanan klinik yanıt ve son 7 gündeki dışkı sayısı olarak tanımlanan klinik hastalık aktivitesi olmuştur. Budesonid grubundaki hastaların % 57,1'i ve plasebo grubundakilerin % 21,4'ü klinik yanıt elde etmişlerdir (p = 0,05). Budesonid güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Budesonid grubunda ciddi bir advers ilaç reaksiyonu oluşmamıştır.

Kollajenöz kolitte remisyon idamesi klinik çalışması

Budesonidin kollajenöz kolitin remisyonunun idamesinde etkililik ve güvenliliği sakin durumdaki kollajenöz kolit hastalarında bir prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer son nokta 52 hafta boyunca klinik remisyondaki hastaların oranı olmuştur. Remisyon son ziyaretten önceki haftada ortalama < 3 dışkılama/gün ve ortalama < 1 sulu dışkılama/gün ile birlikte son 1 senelik seyir boyunca nüks olmaması şeklinde tanımlanmıştır. Nüks, önceki hafta boyunca ortalama ≥ 3 dışkılama/gün ve ortalama ≥ 1 sulu dışkılama/gün olarak tanımlanmıştır. Çift kör fazda 92 hasta (44 budesonid, 48 plasebo) randomize edilmiş ve çalışma ilacının en az bir dozunu almıştır (tam analiz seti). Pozoloji sırasıyla 6 mg/gün budesonid ve 3 mg/gün budesonid olmuştur (ortalama 4,5 mg günlük budesonid dozuna karşılık gelecek şekilde). Son analizde plasebo grubundaki hastalara göre (% 16,7) budesonid grubundaki hastaların önemli ölçüde daha fazlası (% 61,4) primer son noktaya ulaşmış ve böylece budesonidin plaseboya üstünlüğünü ortaya koymuştur (p < 0,001).

Lenfositik kolitte remisyon indüksiyonu klinik çalışması

Budesonidin lenfositik kolitin remisyonunun indüksiyonunda etkililik ve güvenliliği :



lenfositik kolit hastalarında bir prospektif, çift kör, çift plasebo, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer son nokta son ziyaretten önceki 7 günde en fazla 21 dışkılama ve en fazla 6 sulu dışkılama olarak tanımlanan klinik remisyon oranı olmuştur.

57 hasta (budesonid grubu, mesalazin grubu ve plasebo grubunun her birinde 19 hasta) randomize edilmiş ve çalışma ilacının en az bir dozunu (budesonid: 9 mg günde bir kez; mesalazin: 3 g günde bir kez) almıştır. Tedavi süresi 8 hafta olmuştur.

Doğrulamalı analizde plasebo grubundaki hastalara göre (% 42,1) budesonid grubundaki hastaların önemli ölçüde daha fazlası (% 78,9) primer son noktaya ulaşmış ve böylece budesonidin plaseboya üstünlüğünü göstermiştir ($p = 0,010$). Mesalazin grubundaki hastaların % 63,2'si remisyon elde etmiştir ($p = 0,097$).

Otoimmün hepatiti olan hastalarda klinik çalışma:

Sirozu olmayan otoimmün hepatiti olan 207 hastada yürütülen prospektif, çift kör, randomize, çok merkezli çalışmada; hastalar başlangıç dozu 9 mg/gün budesonid olarak 6 aya kadar ($n=102$) ya da 40 mg/gün prednizon (10 mg/gün'e azaltılarak, $n=105$) ile tedavi edilmiştir. Biyokimyasal remisyon üzerine, budesonidin dozu 6 mg/gün'e düşürülmüştür. Çalışma boyunca hastalar, ayrıca 1-2 mg/kg/gün azatiyoprin almıştır. 6 aydaki bileşik primer sonlanım noktası, daha önceden tanımlanmış steroid kullanımına özgü yan etkiler oluşmadan sağlanacak biyokimyasal remisyondur (AST ve ALT'nin normal düzeyde olması). Bu primer sonlanım noktası budesonid kullanan grubun % 47'sinde; prednizon kullanan grubun ise % 18'inde sağlanmıştır ($p<0,001$).

İkincil etkililik değişkenlerine göre; 6 ay içerisinde tamamlanmış biyokimyasal remisyon; budesonid grubundaki ve prednizon grubundaki hastaların, sırasıyla, % 60 ve % 39'unda oluşmuştur ($p=0,001$). Budesonid grubundaki ve prednizon grubundaki hastaların, sırasıyla % 72 ve % 47'si steroide özgü yan etkiler geliştirmemişlerdir ($p<0,001$). IgG ve γ -globulin konsantrasyonlarındaki ortalama düşüş ve IgG ve γ -globulin konsantrasyonları yükselmiş hastalardaki düşüş oranları iki tedavi grubu arasında hiçbir değişiklik göstermemiştir.

Kontrollü, çift kör fazın sonunda hastalara ilave 6 ay açık-etiket tedavi önerilmiştir. Toplam 176 hastaya, 6 mg/gün budesonid ve 1-2 mg/kg/gün azatiyoprin kombinasyonu verilerek açık- etiket fazı sürdürülmüştür. Biyokimyasal remisyon ve tam yanıt veren (istatistiksel olarak belirli değil) hastaların oranları, yine orijinal prednizon grubuna (açık etiket fazının sonunda tam yanıt oranı % 49, biyokimyasal remisyon oranı % 50,6) kıyasla orijinal budesonid grubunda (açık etiket fazının sonunda tam yanıt oranı % 60, biyokimyasal remisyon oranı % 68,2) daha yüksektir.

Pediyatrik popülasyon:

Otoimmün hepatit için klinik çalışma

Budesonidin güvenliliği ve etkililiği, 9-18 yaşlar arasındaki 46 pediyatrik hastada (11'i erkek ve 35'i kız) 6 aylık süre boyunca araştırılmıştır. Remisyon indüksiyonu için 19 pediyatrik hasta günde 9 mg budesonid almış, 27 pediyatrik hasta aktif kontrol grubu olarak prednizon (başlangıçta 40 mg) almıştır. 6 ayın sonunda, 42 pediyatrik hasta ilave 6 ay açık etiket budesonid tedavisine devam etmiştir.

18 yaş ve altı küçük hastaların, tam yanıt (biyokimyasal cevap, yani karaciğer transaminazlarının (AST, ALT) normalleşmesi ve steroide özgü yan etkilerin olmaması) oranları, erişkin hastalara oranla daha düşüktür. İki tedavi grubu arasında belirgin bir fark görülmemiştir. İlave 6 ay budesonid ile takip tedavisi gören pediyatrik hastaların tam yanıt oranı erişkin hastalardan hafif olarak daha düşüktür, fakat yaş grupları arasındaki fark çok daha düşüktür. Orijinal olarak prednizon ile tedavi görenler ile devamlı budesonid kullanan



arasında, tam yanıt açısından anlamlı farklılık yoktur.

Crohn hastalığı olan pediatrik hastalarda klinik çalışma

BUDENOFALK ile yapılmış iki kontrollü randomize çalışma, ileal, ileokolonik veya izole kolon enflamasyonu olan, hafif – orta derecede aktif Crohn hastası (PCHAI [pediatrik CH aktivite indeksi] 12.5 – 40) 8-19 yaş arasındaki bireylerde yapılmıştır.

Bir çalışmada; toplam 33 hasta 8 hafta boyunca günde 9 mg budesonid (günde üç kez 3 mg), 9. haftada günde 6 mg budesonid ve 10. haftada günde 3 mg budesonid veya prednizon (iki hafta boyunca günde 40 mg verilen doz, haftada 5 mg'lık düşüşler ile sıfır olana kadar kademe kademe azaltılır) almıştır. Budesonid grubunda (her 4. ve 12. haftalarda) hastaların 9/19'unda (% 47,3) ve prednizon grubunda hastaların 8/14'ünde (% 57,1, 4. haftada) ve 7/14'ünde (% 50, 12. haftada) remisyon ($PCHAI \leq 10$) sağlanmıştır.

İkinci bir çalışmada; Crohn hastalığı olan 70 çocuk hastada budesonidin iki farklı dozu karşılaştırılmıştır: Birinci gruptaki hastalar, 7 hafta boyunca 9 mg/gün (günde üç kez 3 mg) budesonid, ilave 3 hafta boyunca 6 mg/gün budesonid (günde iki kez 3 mg) almıştır. İkinci grupta ise; 4 hafta boyunca 12 mg/gün budesonid tedavisini, sırasıyla 3'er hafta boyunca, 9 mg/gün budesonid (günde üç kez 3 mg) ve 6 mg/gün budesonid (günde iki kez 3 mg) tedavisi takip etmiştir. 7. haftadaki PCHAI'nin ortalama düşüşü, primer etkililik sonlanım noktası olarak tanımlanmıştır. İki tedavi grubunda da PCHAI'nin ilgili düşüşü gözlenmiştir. İkinci gruptaki düşüş daha belirgin olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı dereceye ulaşmamıştır.

İkincil etkililik sonlanım noktaları: Birinci gruptaki hastaların % 51,4'ünde ve ikinci gruptaki hastaların % 74,3'ünde iyileşme (PCHAI'nin 10 veya 10 puandan fazla düşmesi) görülürken; birinci gruptaki hastaların % 42,9'unda ve ikinci grubun % 65,7'sinde remisyon ($PCHAI \leq 12,5$) görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

BUDENOFALK sert kapsüllerdeki mide asidine dayanıklı granüllerin spesifik kaplanması nedeniyle, 2-3 saatlik bir gecikme fazı bulunmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde ve Crohn hastalarında, yemek öncesinde alınan 3 mg'lık 1 kapsül BUDENOFALK'ın alındıktan 5 saat sonra ölçülen ortalama plazma maksimum konsantrasyonu yaklaşık 1-2 ng/ml budesoniddir. İlaç en fazla, Crohn hastalığının temel enflamasyon alanları olan terminal ileum ve çekumda salınır.

Eş zamanlı yiyecek alımına bağlı gastrointestinal geçiş yaklaşık olarak 2 –3 saat gecikebilir. Bu gibi durumlarda emilimdeki gecikme yaklaşık 4-6 saattir, bunun emilme oranı üzerine etkisi yoktur.

Dağılım:

Budesonidin dağılım hacmi yüksektir (yaklaşık 3 L/kg). Plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama % 85 – 90'dır.

Biyotransformasyon:

Budesonid karaciğerde büyük oranda (yaklaşık % 90) metabolize olur ve düşük glukokortikosteroid aktiviteye sahip metabolitlere dönüşür. Ana metabolitler olan 6-β-hidroksibudesonid ve 16-β-hidroksiprednisolonun glukokortikosteroid aktivitesi, budesonid elde edilenin % 1'inden daha azdır.



Eliminasyon:

Alındıktan sonra eliminasyon yarı ömrü ortalama 3 – 4 saattir. Sağlıklı gönüllüler ve aç Crohn hastalarında sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 9 – 13'tür. Budesonidin klerensi, yaklaşık 10 - 15 L/dakika'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum hakkında veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği:

Budesonid önemli oranda karaciğerde metabolize olmaktadır. Budesonidin CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilmesi sonucu, hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, budesonidin sistemik maruziyeti artabilir. Bu durum karaciğer hastalığının tipine ve şiddetine bağlıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Budesonidin farmakokinetiği Crohn hastalığı olan 12 pediyatrik (5-15 yaşlar arasındaki) hastada değerlendirilmiştir. Budesonidin müteakip çoklu doz alınımında (bir hafta boyunca 3x3 mg budesonid), dozlama aralığı boyunca budesonidin ortalama EAA'sı 7 ng sa/ml iken, C_{maks} 'ı yaklaşık 2 ng/ml'dir. Oral budesonidin (3 mg, tek doz) dağılımı pediyatrik ve erişkin hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Budesonid ile yapılan akut, subkronik ve kronik toksikolojik çalışmalarda elde edilen klinik öncesi verilerde; timus bezi ile adrenal kortekste atrofi ve lenfositlerin sayılarında azalma gözlenmiştir. Diğer glukokortikosteroidler ile karşılaştırıldığı zaman, bu etkiler daha az belirgin veya aynı öneme sahiptir. Diğer glukokortikosteroidlerde olduğu gibi; steroid etkiler, hastalık, tedavinin dozu ve süresiyle ilintilidir.

İn vitro ve *in vivo* testlerde budesonid hiçbir mutajenik etki göstermemiştir.

Budesonid ile yapılan kronik sıçan çalışmalarında bazofilik hepatik odak oluşum sayısında hafif artış gözlenmiştir ve karsinogenite çalışmalarında primer hepatoselüler neoplazma, astrositoma (erkek sıçanlarda) ve meme tümörlerinin (dişi sıçanlarda) insidansında artış gözlenmiştir. Bu tümörlerin, spesifik steroid reseptör etkisi, karaciğer üzerinde metabolik yükte artış ve anabolik etkiler ile sıçan çalışmalarındaki diğer glukokortikosteroidlerin bilinen etkileri nedeniyle olması muhtemeldir. Bu nedenle bir etki sınıfının olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda ve spontan raporlarda, insanlarda budesonid için buna benzer etkiler hiçbir zaman gözlenmemiştir.

Genel olarak; farmakolojik güvenlik, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi verilerde, insanlara özgü tehlike gösterilmemiştir.

Hamile hayvanlarda, budesonidin diğer glukokortikosteroidler gibi fetüsün gelişiminde anomalilere neden olduğu görülmüştür. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Aktif madde budesonid, su ortamı, özellikle balıklar için çevresel risk göstermektedir.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Mısır nişastası
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Povidon K 25
Eudragit L 100 [metakrilik asit metil metakrilat kopolimer (1:1)]
Eudragit S 100 [metakrilik asit metil metakrilat kopolimer (1:2)]
Eudragit RS (amonyum metakrilat kopolimer, tip B)
Eudragit RL (amonyum metakrilat kopolimer, tip A)
Trietil sitrat
Talk
Jelatin (sığır jelatini)
Titanyum dioksit
Eritrosin
Kırmızı demir oksit
Siyah demir oksit
Sodyum lauril sülfat
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BUDENOFALK içinde 10 kapsüllük Al/PVC/PVDC blister bulunan, toplam 50 ve 100 kapsül içeren kutularda kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

111/34



9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.12.2001

Son yenileme tarihi: 03.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

