

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000708
Разрешение №	B6/MK/Mb-49298
Издание №	13-01-2020

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Буденофалк 3 mg стомашно-устойчиви капсули  
Budenofalk 3 mg gastro-resistant capsules

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 3 mg будезонид (*budesonide*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат 12 mg и захароза 240 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди стомашно-устойчиви капсули  
Външен вид: розово оцветена капсула

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

- Болест на Crohn

За индуциране на ремисия при пациенти с леко до умерено активна болест на Crohn, засягаща илеума и/или възходящата част на колона

- Микроскопски колит

- Автоимунен хепатит

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Болест на Crohn*

#### Индукция на ремисия

Препоръчителната дневна доза е три капсули един път дневно, сутрин или една капсула (съдържаща 3 mg будезонид) три пъти дневно (сутрин, по обяд и вечер; съответстваща на обща дневна доза от 9 mg будезонид), ако това е по-удобно за пациента.

#### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението на активна болест на Crohn трябва да бъде ограничена до 8 седмици.

*Микроскопски колит*

#### Индукциране на ремисия

Препоръчителната доза е три капсули един път дневно, сутрин (съответстваща на дневна доза от 9 mg будезонид).



### Поддържане на ремисия

Поддържаща терапия трябва да се започва само при пациенти с често рецидивиращи симптоми на микроскопски колит след успешно индукционно лечение. Може да се използва схема на прилагане две капсули един път дневно, сутрин (6 mg будезонид) или две капсули един път дневно, сутрин, редуващи се с една капсула дневно, сутрин (съответстващо на средна дневна доза 4,5 mg будезонид), в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението при активен микроскопски колит трябва да бъде ограничена до 8 седмици.

При поддържаща терапия ефектът от лечението трябва да се оценява редовно, за да се прецени дали е необходимо продължаване на лечението, не по-късно от 12 месеца след започването на поддържащо лечение. Поддържащото лечение трябва да бъде удължено след продължителност от 12 месеца, само ако се счита, че ползите за отделния пациент надвишават рисковете.

### *Автоимунен хепатит*

### Индуциране на ремисия

За индуциране на ремисия (т.е. нормализиране на повишените лабораторни показатели) препоръчителната доза е една капсула (съдържаща 3 mg будезонид) три пъти дневно (сутрин, по обяд и вечер; съответстваща на обща дневна доза от 9 mg будезонид).

### Поддържане на ремисия

След постигане на ремисия препоръчителната дневна доза е една капсула (съдържаща 3 mg будезонид) два пъти дневно (една капсула сутрин и една капсула вечер; съответстваща на обща дневна доза от 6 mg будезонид).

Ако стойностите на трансаминазите АЛАТ и/или АСАТ се покачат по време на поддържащото лечение, дозата трябва да се увеличи до 3 капсули дневно (съответстваща на обща дневна доза от 9 mg будезонид), както е описано за индуциране на ремисия.

При пациенти с поносимост към азатиоприн, лечението за индуциране и поддържане на ремисия с будезонид трябва да се комбинира с азатиоприн.

### Продължителност на лечението

За индуциране на ремисия трябва да се прилага обща дневна доза от 9 mg до постигане на ремисия. След това, за поддържане на ремисия трябва да се прилага обща дневна доза от 6 mg будезонид. За поддържане на ремисия при автоимунен хепатит лечението трябва да продължи най-малко 24 месеца. Лечението може да се прекрати само ако биохимичната ремисия е постоянно поддържана и ако липсват признаци на възпалителен процес в чернодробната биопсия.

### **Прекратяване на лечението:**

Лечението с Буденофалк 3 mg не трябва да се прекратява внезапно, а да се преустанови постепенно (с намаляващи дози). Препоръчва се постепенно намаляване на дозата в продължение на 2 седмици.

### Педиатрична популация

### Деца под 12-годишна възраст

Буденофалк 3 mg не трябва да се приема от деца под 12 години поради недостатъчен опит и възможен увеличен риск от адrenalна супресия при тази възрастова група.



### Пациенти в юношеска възраст от 12 до 18 години

Безопасността и ефикасността на Буденофалк 3 mg при деца на възраст от 12 до 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни при пациенти в юношеска възраст (12-18 години) с болест на Crohn или автоимунен хепатит са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да се даде препоръка за дозировката.

### Начин на приложение

Капсулите, съдържащи стомашно-устойчиви гранули, трябва да се приемат около половин час преди хранене, да се поглъщат цели, с много течност (напр. с чаша вода).

### **4.3 Противопоказания**

Буденофалк 3 mg не трябва да се прилага при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- чернодробна цироза

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението с Буденофалк 3 mg води до по-ниски системни нива на стероидите, отколкото конвенционалната перорална глюкокортикостероидна терапия. Преминването от друга глюкокортикостероидна терапия може да доведе до симптоми, свързани с промяна в системните стероидни нива. Необходимо е повишено внимание при пациенти с туберкулоза, хипертония, захарен диабет, остеопороза, пептична язва, глаукома, катаракта, фамилна анамнеза за захарен диабет или за глаукома, или всяко друго заболяване, при което глюкокортикостероидите може да имат нежелани лекарствени реакции.

Това лекарство не е подходящо за пациенти, страдащи от болест на Крон в горните отдели на стомашно-чревния тракт.

Поради предимно локалния начин на действие на веществото, не могат да се очакват благоприятни ефекти при пациенти, страдащи от екстраинтестинални симптоми (напр. очни, кожни, ставни).

Системни реакции към глюкокортикостероидите може да възникнат, особено, когато са предписани в големи дози и за продължителни периоди. Тези реакции може да включват синдром на Кушинг, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа, намалена костна минерална плътност, катаракта, глаукома и широк спектър от психични/поведенчески ефекти (вж. точка 4.8).

### Инфекции

Потискането на възпалителния отговор и имунната функция увеличават възприемчивостта към инфекции и тяхното по-тежко протичане. Необходимо е внимателно обмисляне на риска от влошаване на бактериалните, гъбични, амебийни и вирусни инфекции по време на лечението с глюкокортикостероиди. Клиничната картина може често да бъде атипична, а тежки инфекции, като сепсис и туберкулоза, могат да бъдат маскирани и да достигнат напреднал стадий, преди да бъдат разпознати.

### Варицела

Варицелата изисква особено внимание, тъй като това обикновено леко заболяване може да бъде фатално при имunosупресирани пациенти. Пациентите без анамнеза за прекарана варицела трябва да бъдат посъветвани да избягват контакти с болни от варицела или херпес зостер, а ако бъдат изложени на вируса, трябва незабавно да се обърнат към лекар. Ако пациентът е дете, на родителите трябва да се даде посочения по-горе съвет. Пасивната имунизация с варицела-зостер имуноглобулин (VZIG) е необходима при изложени на риск от заразяване пациенти без имунитет,



които приемат или са приемали системни глюкокортикостероиди в рамките на предходните 3 месеца; тя трябва да бъде приложена до 10 дни от контакта с болни от варицела. Ако диагнозата за варицела се потвърди, заболяването изисква намесата на специалист и лечение по спешност. Глюкокортикостероидите не трябва да се преустановяват, а дозата им може да изисква увеличение.

#### Морбили

Пациентите с намален имунитет, които са имали контакт с болни от морбили, трябва да приемат нормален имуноглобулин, възможно най-скоро след контакта.

#### Ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при индивиди с хронична употреба на глюкокортикостероиди. Антиген-антитяло отговорът към убитите ваксини може да бъде отслабен.

#### Пациенти с нарушения на чернодробната функция

Въз основа на опита при пациенти, страдащи от напреднала първична билиарна цироза (ПБЦ) с чернодробна цироза, може да се очаква увеличено системно наличие на будезонид при всички пациенти с тежко увредена чернодробна функция.

При пациенти с чернодробно заболяване без чернодробна цироза, обаче, прилагането на будезонид в ежедневни дози от 9 mg е безопасно и добре понасяно. Няма доказателства, че е необходима специфична препоръка за дозирането при пациенти с не-цирозни чернодробни заболявания или само леко увредена чернодробна функция.

#### Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

#### Други

Глюкокортикостероидите може да предизвикат потискане на оста НРА (хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос) и да намалят отговора на организма към стрес. Когато пациентите са подложени на операция или на друг вид стрес, се препоръчва допълнителното им лечение със системни глюкокортикостероиди.

Едновременното лечение с кетоназол или други инхибитори на СYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Буденофалк 3 mg капсули съдържа лактоза и захароза. Пациенти с редки вродени проблеми, като непоносимост към галактоза или фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция, захарозо-изомалтазна недостатъчност или пълнен лактазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Прилагането на лекарствения продукт Буденофалк 3 mg може да доведе до положителни резултати при допинг тестовете.

При пациенти с автоимунен хепатит серумните нива на трансаминазите (АЛАТ, АСАТ) трябва да се оценяват на редовни интервали, за да се адаптира адекватно дозата на будезонид. През първия месец на лечението нивата на трансаминазите трябва да се оценяват на всеки две седмици, а след това, най-малко на всеки 3 месеца.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакодинамични взаимодействия



### *Сърдечни гликозиди*

Действието на гликозида може да бъде потенцирано от недостига на калий.

### *Салуретици*

Екскрецията на калий може да бъде усилена.

### Фармакокинетични взаимодействия

#### *Цитохром P450*

#### – Инхибитори на CYP3A4

Очаква се едновременно лечение с инхибитори на CYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличаване на риска от системни кортикостероидни ефекти, в този случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.

Пероралният прием на кетоконазол 200 mg веднъж дневно увеличава приблизително 6 пъти плазмените концентрации на будезонид (еднократна доза от 3 mg) по време на едновременно прилагане. При прилагане на кетоконазол 12 часа след приема на будезонид, концентрациите се увеличават приблизително 3 пъти. Тъй като липсват достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозирането, комбинацията трябва да се избягва.

Други мощни инхибитори на CYP3A4, като ритонавир, итраконазол, кларитромицин и сок от грейпфрут, вероятно също биха могли да предизвикат значително увеличение в плазмените концентрации на будезонид. Ето защо, едновременното прилагане с будезонид трябва да се избягва.

#### – CYP3A4 индуктори:

Вещества или лекарства като карбамазепин и рифампицин, които индуцират CYP3A4, биха могли да намалят системната, но и локалната експозиция на будезонид в чревната лигавица. Ето защо може да е необходимо коригиране на дозата на будезонид.

#### – CYP3A4 субстрати:

Вещества или лекарства, които се метаболизират от CYP3A4, биха могли да бъдат конкурентни на будезонид. Това би могло да доведе до увеличена плазмена концентрация на будезонид, ако конкуриращото вещество има по-силен афинитет към CYP3A4 или, ако будезонид се свързва по-силно с CYP3A4, плазмената концентрация на конкуриращото вещество би се увеличила, което би наложило необходимостта от коригиране/намаляване на дозата на това лекарство.

Повишени плазмени концентрации и усилен ефект на глюкокортикостероидите са съобщавани и при жени, приемащи естрогени или перорални контрацептиви, но това не е наблюдавано при перорален прием на ниски дози комбинирани контрацептиви.

В препоръчителната доза циметидин, в комбинация с будезонид, има малък, но незначителен ефект върху фармакокинетиката на будезонид. Омепразол не оказва въздействие върху фармакокинетиката на будезонид.

### *Стероид-свързващи вещества*

Теоретично, потенциалните взаимодействия със стероид-свързващи синтетични смоли, като холестирамин, и с антиациди не могат да бъдат изключени. Ако се прилагат по едно и също време с Буденофалк 3 mg, тези взаимодействия биха могли да доведат до намаление на ефекта на будезонид. Ето защо, тези лекарства не трябва да се приемат едновременно, а през интервал от най-малко два часа.

Тъй като функцията на надбъбречната жлеза може да бъде потисната от лечение с будезонид, стимулационен тест с АСТН за диагностициране на хипофизната недостатъчност може да покаже фалшиви резултати (ниски стойности).



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Прилагането по време на бременност трябва да се избягва, освен в случаите на неотложна необходимост от провеждане на лечение с Буденофалк 3 mg. Има малко на брой данни върху изхода от бременността след перорално прилагане на будезонид при хора. Въпреки, че данните от прилагането на инхалиран будезонид при голям брой жени, експонирани по време на бременността, не показват нежелан ефект, трябва да се очаква, че максималната концентрация на будезонид в плазмата ще бъде по-висока при лечението с Буденофалк 3 mg, в сравнение с инхалирания будезонид. Доказано е, че при бременни животни, будезонид, подобно на други глюкокортикостероиди, предизвиква аномалии в развитието на фетуса (вж. точка 5.3). Значението на тези находки за човека не е установено.

### Кърмене

Будезонид се екскретира в майчината кърма (има налични данни за екскреция след прилагане чрез инхалация). След прием на Буденофалк 3 mg стомашно-устойчиви гранули в рамките на терапевтичния обхват, обаче, се очакват само незначителни ефекти при кърмачето. Имайки предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/откаже лечението с будезонид.

### Фертилитет

Няма данни за въздействието на будезонид върху фертилитета при хора. Фертилитетът не е повлиян след лечение с будезонид в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При оценяване на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните конвенции за честотата:

много чести: ( $\geq 1/10$ )

чести: ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести: ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки: ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки: ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органен клас	Честота по MedDRA конвенцията	Нежелана реакция
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	Чести	Синдром на Кушинг: напр. лунообразно лице, затлъстяване на торса, намален глюкозен толеранс, захарен диабет, хипертония, задръжка на натрий с образуване на отоци, увеличена екскреция на калий, липса на активност или атрофия на надбъбречната кора, червени стрии, стероидно акне, нарушена секреция на половите хормони (напр. аменорея, хирсутизъм, импотентност)
	Много редки	Забавяне на растежа при деца
<u>Нарушения на очите</u>	Редки	Глаукома, катаракта, замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Чести	Диспепсия, абдоминална болка
	Нечести	Дуоденална или стомашна язва
	Редки	Панкреатит
	Много редки	Запек
<u>Нарушения на имунната система</u>	Чести	Увеличен риск от инфекции
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	Чести	Мускулни и ставни болки, мускулна слабост и потрепване, остеопороза
	Редки	Остеонекроза
<u>Нарушения на нервната система</u>	Чести	Главоболие
	Много редки	Мозъчен псевдотумор, включително оток на папилата при юноши
<u>Психични нарушения</u>	Чести	Депресия, раздразнителност, еуфория
	Нечести	Психомоторна хиперактивност, тревожност
	Редки	Агресия



Системо-органен клас	Честота по MedDRA конвенцията	Нежелана реакция
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	Чести	Алергичен екзантем, петехии, забавено заздравяване на рани, контактен дерматит
	Редки	Екхимози
<u>Съдови нарушения</u>	Много редки	Увеличен риск от тромбоза, васкулит (синдром на отнемане след дългосрочно лечение)
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Много редки	Умора, неразположение

Повечето от нежеланите реакции, споменати в тази КХП, също може да се очакват при лечение с други глюкокортикостероиди.

Понякога може да възникнат нежелани реакции, които са типични за системните глюкокортикостероиди. Тези нежелани реакции зависят от дозировката, продължителността на лечение, едновременното или предшестващо лечение с други глюкокортикостероиди и индивидуалната чувствителност.

Клиничните проучвания показват, че честотата на свързаните с глюкокортикостероидите нежелани реакции е по-ниска при перорално лечение с Буденофалк, отколкото при перорално лечение с еквивалентна дозировка на преднизолон.

Възможно е обостряне или повторна изява на екстраинтестиналните манифестации (особено тези, засягащи кожата и ставите) при преминаване на пациента от системно действащи глюкокортикостероиди към локално действащия будезонид.

#### Нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания при деца:

##### *Болест на Crohn*

При клинични проучвания с Буденофалк 3 mg капсули при 82 деца с болестта на Crohn най-честите нежелани лекарствени реакции са адренална супресия и главоболие. Съобщавани са типичните за глюкокортикостероидите нежелани лекарствени реакции, както и други редки реакции, като замаяност, гадене, повръщане и хиперакузис (вж. също точка 5.1).

##### *Автоимунен хепатит*

Данните за безопасност от подгрупа с общо 42 деца в клинично проучване на автоимунен хепатит показват, че съобщените нежелани лекарствени реакции не са различни и не са по-чести в сравнение с онези при популацията от възрастни пациенти в това проучване (вж. също точка 5.1).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)





## 4.9 Предозиране

Засега не са известни случаи на предозиране с будезонид.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Глюкокортикостероиди  
АТС код: A07EA06

#### Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на будезонид при лечението на болестта на Crohn не е напълно изяснен. Данните от клинично-фармакологични проучвания и контролирани клинични проучвания показват до голяма степен, че начинът на действие на будезонид се основава главно на локално действие в тънките черва. Будезонид е глюкокортикостероид с мощен, локално действащ противовъзпалителен ефект. При дози, клинично еквивалентни на системно действащите глюкокортикостероиди, будезонид причинява значително по-слаба супресия на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и упражнява по-слабо въздействие върху инфламаторните маркери.

#### Фармакодинамични ефекти

Буденофалк 3 mg капсули оказва дозо-зависимо влияние върху плазмените нива на кортизола, което, при препоръчителната дозировка от 9 mg будезонид/дневно, е значително по-слабо от това на клинично еквивалентната доза на системно действащите глюкокортикостероиди.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Болест на Crohn*

##### Клинично проучване при възрастни пациенти с болест на Crohn

В рандомизирано, двойносляпо, кръстосано изпитване при пациенти с лека до умерена форма на болестта на Crohn (индекс на активност на болестта на Crohn, CDAI;  $200 < \text{CDAI} < 400$ ), засягаща терминалния илеум и/или възходящия колон, е сравнявана ефикасността на 9 mg будезонид в единична дневна доза (9 mg, един път дневно) с лечението с 3 mg будезонид, приеман три пъти дневно (3 mg, три пъти дневно).

Първична крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите в ремисия ( $\text{CDAI} < 150$ ) на седмица 8.

Общо 471 пациенти са включени в проучването (в пълния набор от анализи, FAS), от тях 439 в набор от анализи по протокол (PP). Не са отбелязани значими разлики в изходните характеристики и в двете лечебни групи. При потвърдителния анализ 71,3% от пациентите в групата на 9 mg, един път дневно и 75,1% от пациентите в групата на 3 mg, три пъти дневно (PP) ( $p: 0,01975$ ) са в ремисия, доказвайки, че лечението с будезонид 9 mg, един път дневно, не отстъпва по ефикасност на лечението с будезонид 3 mg, три пъти дневно.

Не са съобщени сериозни нежелани събития, свързани с лекарствения продукт.

##### Клинични проучвания при педиатрични пациенти с болестта на Crohn

Две рандомизирани контролирани проучвания с Буденофалк 3 mg капсули включват пациенти във възрастовия диапазон от 8 до 19 години, с леко до умерено активна болест на Crohn (PCDAI [педиатричен индекс на активност на болестта на Crohn] 12,5-40) с възпаление на илеума, илеоколона или само на колона.



При едното проучване общо 33 пациенти са лекувани с 9 mg будезонид дневно (3 mg, три пъти дневно) за 8 седмици, последвани от 6 mg будезонид дневно през 9-та седмица и 3 mg будезонид дневно през 10-та седмица, или с преднизон (40 mg/ден за две седмици, постепенно намаляван до нула с 5 mg/седмица). Ремисия (PCDAI  $\leq$  10) е постигната при 9/19 (47,3%) от пациентите в групата на будезонид (на 4-та и 12-та седмица) и при 8/14 (57,1% на 4-та седмица), и при 7/14 (50% на 12-та седмица) от пациентите в групата на преднизон.

При второто проучване, включващо 70 деца с болест на Crohn са сравнявани две терапевтични схеми с будезонид: пациентите в първата група са лекувани в продължение на 7 седмици с 9 mg будезонид дневно (3 mg, три пъти дневно), последвани от 6 mg будезонид дневно (3 mg, два пъти дневно) за допълнителни 3 седмици. Пациентите във втората група са лекувани в продължение на 4 седмици с 12 mg будезонид/ден (3 mg, три пъти дневно и 3 mg, един път дневно), последвани от 9 mg будезонид/ден (3 mg, два пъти дневно) и 6 mg будезонид/ден (3 mg, два пъти дневно) за допълнителни 3 седмици. Средното понижение на PCDAI на седмица 7 е дефинирано като първична точка за ефикасност. И при двете групи е наблюдавано клинично значимо понижение на PCDAI. Понижението е по-изразено в група 2, но разликата между групите не е достигнала статистическа значимост. Вторични крайни точки за ефикасност: подобрене (дефинирано като понижение на PCDAI  $\geq$  10 точки) е наблюдавано при 51,4% от пациентите в първата група и при 74,3% от пациентите във втората група (без статистическа значимост); ремисия (PCDAI  $\leq$  12,5 точки) е установена при 42,9% от пациентите в първата група и при 65,7% от пациентите във втората група (без статистическа значимост).

#### *Микроскопски колит*

##### Клинични проучвания при индукция на ремисия при колагенозен колит

Ефикасността и безопасността на будезонид при индукция на ремисия при колагенозен колит са оценени в две проспективни, двойнослепи (ДС), рандомизирани, плацебо-контролирани, мултицентрови проучвания при пациенти с активен колагенозен колит.

В едно проучване 30 пациенти са рандомизирани на лечение с 9 mg будезонид дневно, 25 пациенти - на лечение с 3 g мезалазин дневно и 37 - на плацебо. Първичната променлива за ефикасност е процентът на пациентите в клинична ремисия, определена като  $\leq$  3 изхождания дневно. 80% от пациентите, лекувани с будезонид, 44% от пациентите, лекувани с мезалазин и 59,5% от пациентите в плацебо групата са постигнали първичната крайна точка (будезонид спрямо плацебо = 0,072). Съгласно друго определение на клинична ремисия, при което се взема под внимание и консистенцията на изпражненията, т.е. средно  $<$  3 изхождания дневно и средно  $<$  1 изхождане с воднисти изпражнения дневно през последните 7 дни преди последното приложение на изпитваното лекарство, 80% от пациентите в групата на будезонид, 32,0% от пациентите в групата на мезалазин и 37,8% от пациентите в плацебо групата са постигнали ремисия (будезонид спрямо плацебо:  $p <$  0,0006). Будезонид е бил безопасен и с добра поносимост. Нито едно от нежеланите събития в групата на будезонид не се счита за свързано с лекарството.

В друго проучване 14 пациенти са рандомизирани на лечение с 9 mg будезонид дневно и 14 са рандомизирани на плацебо. Първичната променлива за ефикасност е клиничен отговор, определен като понижение до  $\leq$  50% на активността на заболяването на изходно ниво с клинично проявена активност на заболяването, определена като брой на изхожданията през последните 7 дни. 57,1% от пациентите в групата на будезонид и 21,4% в плацебо групата са постигнали клиничен отговор ( $p = 0,05$ ). Будезонид е бил безопасен и с добра поносимост. Не са възникнали сериозни нежелани лекарствени реакции в групата на будезонид.

##### Клинично проучване при поддържане на ремисия при колагенозен колит

Клиничната ефикасност и безопасността на будезонид при поддържане на ремисия при колагенозен колит са оценени в едно проспективно, двойносляпо (ДС), рандомизирано, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване при пациенти с неактивен колагенозен колит. Първичната крайна точка е делът на пациентите в клинична ремисия в продължение на 52 седмици. Ремисията е определена като средно  $<$  3 изхождания/ден, от които средно



< 1 изхождане с воднисти изпражнения/ден през седмицата преди последната визита и без рецидив по време на 1-годишния курс на лечение. Рецидивът е определен като средно  $\geq 3$  изхождания/ден, от които средно  $\geq 1$  изхождане с воднисти изпражнения/ден през предишната седмица.

92 пациенти са рандомизирани на лечение в ДС фаза (44 будезонид, 48 плацебо) и са приели поне една доза от изпитваното лекарство (пълен набор за анализ, FAS). Дозировката е била 6 mg будезонид/ден, редуваща се с 3 mg будезонид/ден (съответстваща на средна дневна доза 4,5 mg будезонид). В крайния анализ значително повече пациенти в групата на будезонид (61,4%), в сравнение с пациентите в групата на плацебо (16,7%), са постигнали първичната крайна точка, което показва превъзходството на будезонид над плацебо ( $p < 0,001$ ).

#### *Клинично проучване при индуциране на ремисия при лимфоцитен колит*

Клиничната ефикасност и безопасността на будезонид при индуциране на ремисия при лимфоцитен колит са оценени в едно проспективно, двойносляпо (ДС), двойно маскирано, рандомизирано, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване при пациенти с активен лимфоцитен колит.

Първичната крайна точка е честотата на клинична ремисия, определена като максимум 21 изхождания, от които не повече от 6 с воднисти изпражнения през последните 7 дни преди последната визита.

57 пациенти са рандомизирани (по 19 пациенти в групата на будезонид, групата на мезалазин и плацебо групата) и са получили поне една доза от изпитваното лекарство (будезонид: 9 mg един път дневно; мезалазин: 3 g един път дневно). Продължителността на лечението е 8 седмици. В потвърдителния анализ значително повече пациенти в групата на будезонид (78,9%), в сравнение с пациентите в плацебо групата (42,1%), са достигнали първичната крайна точка, показващо превъзходството на будезонид над плацебо ( $p = 0,010$ ). 63,2% от пациентите в групата на мезалазин са постигнали ремисия ( $p = 0,097$ ).

#### *Автоимунен хепатит*

##### Клинично проучване при възрастни пациенти с автоимунен хепатит

В проспективно, двойносляпо, рандомизирано, мултицентрово проучване, 207 пациенти с автоимунен хепатит без цироза са лекувани с начална дневна доза от 9 mg будезонид ( $n=102$ ) за 6 месеца или 40 mg дневно преднизон (намален до 10 mg дневно,  $n=105$ ). При биохимична ремисия, дневната доза на будезонид е намалена до 6 mg. Пациентите са получавали също 1-2 mg/kg азатиоприн дневно през цялото проучване. Съставната крайна точка е пълна биохимична ремисия (т.е. нормални серумни нива на аспартат- и аланинаминотрансферазите), без поява на предварително определени, специфични за стероидите нежелани реакции до 6-ия месец. Тази първична крайна точка е достигната при 47% от пациентите в групата на будезонид и при 18% от пациентите в групата на преднизон ( $p < 001$ ).

Относно вторичните променливи за ефикасност, в 6-ия месец е настъпила пълна биохимична ремисия съответно при 60% от групата на будезонид и 39% от групата на преднизон ( $p = 0.001$ ). 72% от пациентите на будезонид и 47% от пациентите на преднизон не са развили специфични за стероидите нежелани реакции ( $p < 0.001$ ). Средното понижение на концентрациите на IgG и на  $\gamma$ -глобулин и намалението в броя пациенти с повишени концентрации на IgG и  $\gamma$ -глобулин не са показали разлики между двете лечебни групи.

След контролираната, двойносляпа фаза на всички пациенти е предложено отворено, проследяващо лечение за допълнителни 6 месеца. Общо 176 са продължили лечението си в тази отворена фаза и са получавали 6 mg будезонид дневно в комбинация с 1-2 mg/kg азатиоприн дневно. Процентът на пациентите с биохимична ремисия и процентът на пациентите с пълен отговор (статистически незначителен) остават все така по-високи в първоначалната група на будезонид (пълен отговор при 60% и биохимична ремисия при 68,2% в края на отворената фаза), в сравнение с групата на преднизон (пълен отговор при 49% и биохимична ремисия при 50,6% в края на отворената фаза).



### Клинично проучване при педиатрични пациенти с автоимунен хепатит

Безопасността и ефикасността на будезонид са проучвани при 46 деца (11 момчета и 35 момичета) на възраст от 9 до 18 години, като подизвадка на гореспоменатото клинично проучване. 19 деца са лекувани с будезонид и 27 са получавали активна контрола (преднизон) за индуциране на ремисия с дневна доза от 9 mg будезонид. След 6 месеца в проучването, 42 деца са продължили отворено, проследяващо лечение с будезонид за допълнителни 6 месеца.

Процентът на участниците с пълен отговор (дефиниран като биохимичен отговор, т.е. нормализиране на чернодробните трансминази (АСАТ и АЛАТ) и отсъствие на специфични за стероидите нежелани реакции) сред пациентите на възраст  $\leq 18$  години е значително по-нисък, в сравнение с възрастните пациенти. Не е наблюдавана значителна разлика между двете лечебни групи. След проследяващото лечение с будезонид за допълнителни 6 месеца, процентът на децата с пълен отговор остава все така малко по-нисък, в сравнение с възрастните пациенти, но разликата между двете възрастови групи е много по-малка. Не е отбелязана значителна разлика в процента на пациентите с пълен отговор между първоначално лекуваните с преднизон и тези на продължително лечение с будезонид.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Най-общи характеристики на будезонид:

#### Абсорбция

Оралната бионаличност, както при доброволци, така и на гладно, при пациенти с болестта на Crohn, е около 9-13%.

#### Разпределение

Будезонид има голям обем на разпределение (около 3 l/kg). Свързането с плазмените белтъци има средни стойности от 85-90%.

#### Биотрансформация

Будезонид претърпява екстензивна биотрансформация в черния дроб (приблизително 90%) до метаболити с ниска глюкокортикоидна активност. Глюкокортикостероидната активност на основните метаболити, 6 $\beta$ -хидроксбудезонид и 16 $\alpha$ -хидроксипреднизолон, е по-малка от 1% от тази на будезонид.

#### Елиминиране

Средното време на полуживот след перорално приложение е около 3-4 часа. Оралната бионаличност, както при доброволци, така и на гладно, при пациенти с болестта на Crohn, е около 9-13%.

Скоростта на клирънс на будезонид е приблизително 10-15 l/min.

#### Специални популации (пациенти с нарушена чернодробна функция)

Системната експозиция на будезонид може да бъде увеличена при пациенти с нарушена чернодробна функция, поради забавяне на метаболизма на будезонид от CYP3A4.

### Специфични особености на будезонид 3 mg:

#### Абсорбция

Поради специалната стомашно-устойчива обвивка на гранулите, съдържащи се в Буденофалк 3 mg капсули, абсорбцията настъпва след удължена 2-3-часова фаза. При здрави доброволци, както и при пациенти с болестта на Crohn, средни максимални плазмени концентрации от 1-2 ng/ml будезонид са измерени около 5 часа след перорален прием на единична 3 mg-ва доза на Буденофалк 3 mg капсули, приета преди хранене. Ето защо, максималното освобождаване възниква в терминалния илеум и цекум, главни области на възпаление при болестта на Crohn.



Освобождаването на будезонид от Буденофалк 3 mg при пациенти с илеостомия е сравнимо с това при здрави индивиди или пациенти с болестта на Crohn. При пациенти с илеостомия приблизително 30–40% от освободения будезонид се открива все още в сака на илеостомията, което показва, че значително количество будезонид от Буденофалк 3 mg ще бъде транспортирано нормално в колона.

Едновременният прием на храна може да забави освобождаването на гранулите от стомаха с около 2-3 часа. Удължената фаза в тези случаи е около 4-6 часа, но това не променя скоростта на абсорбция.

### Специални популации

#### **Чернодробни заболявания:**

Значителна част от будезонид се метаболзира в черния дроб. Системната експозиция на будезонид може да бъде увеличена при пациенти с нарушена чернодробна функция, поради забавяне на метаболизма на будезонид от CYP3A4. Това зависи от вида и тежестта на чернодробното заболяване.

#### **Педиатрична популация:**

Фармакокинетиката на будезонид е оценена при 12 деца с болестта на Crohn (на възраст от 5 до 15 години). След многократно прилагане на будезонид (3 x 3 mg будезонид за една седмица) средната AUC на будезонид по време на дозовия интервал е около 7 ng h/ml, а  $C_{max}$  е около 2 ng/ml. Разпределението на пероралния будезонид (3 mg, единична доза) при деца е подобно на това при възрастни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

След многократно перорално приложение на будезонид при плъхове (в дози, сравними с тези, използвани при хора) са наблюдавани понижен брой на левкоцитите (особено лимфоцитите) и регресия на тимусната жлеза. Налице са и признаци на нарушена активност на надбъбречните жлези, дължаща се на атрофия. При млечните жлези е установена увеличена дуктална пролиферация и секреторна активност. В дългосрочно проучване (104 седмици) при женски плъхове стойностите на хематокрита, хемоглобина и еритроцитите са намалени. В групите със същото дозово натоварване броят на неутрофилите проявява тенденция към повишаване, а този на лимфоцитите, еозинофилите и нормоцитите – към понижаване. Броят на лимфоцитите е значително намален (имуносупресивен ефект), а стойностите на алкалната фосфатаза – леко повишени само при мъжките плъхове.

При кучета обемът на кръвните клетки (PCV) е намален и концентрациите на алкална фосфатаза и аланин аминотрансфераза – повишени. Наблюдавани са и атрофия на кората на надбъбречните жлези и лимфната система, увеличено миокардно съдържание и повишени нива на чернодробното гликогенно съдържание (хепатомегалия).

#### **Мутагенен потенциал**

Будезонид не показва мутагенни ефекти в серия от *in vitro* и *in vivo* тестове.

#### **Карциногенен потенциал**

Леко повишение в броя на базофилните чернодробни огнища е наблюдавано при мъжки плъхове, третирани с будезонид до 104 седмици, в сравнение с контролните животни. При проучванията за карциногенност е наблюдавано значително повишаване на честотата на първичните хепатоцелуларни злокачествени новообразувания (0,025 и 0,05 mg/kg/ден), астроцитомии (мъжки плъхове, 0,05 mg/kg/ден) и тумори на млечната жлеза (женски плъхове, 0,05 mg/kg/ден). Вероятно



чернодробните тумори се дължат на анаболните ефекти и повишеното метаболитно натоварване на черния дроб. Резултатите представят характерен за класа ефект, в който вероятно участват глюкокортикоидните рецептори.

#### *Репродуктивна токсичност*

В проучвания при животни глюкокортикоидите предизвикват тератогенни ефекти (цепка на небцето, малформации на скелетните кости) при редица видове. Клиничната релевантност на тези свойства остава неизвестна до днес. При гризачи, подкожното приложение на будезонид предизвиква промени, познати и при други глюкокортикоиди.

Проучванията при животни показват също, че прилагането на синтетични глюкокортикоиди по време на гестацията може да доведе до повишен риск от интраутеринно изоставане на растежа и може да допринесе за появата на сърдечно-съдови заболявания и/или метаболитни нарушения в зрялата възраст, както и за трайна промяна в плътността на глюкокортикоидните рецептори, захвата на невротрансмитерите и поведението.

Активното вещество будезонид показва екологичен риск за водната среда, особено за рибата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Повидон К25, лактоза монохидрат, захароза, талк, царевично нишесте, съполимер на метакрилова киселина – метилакрилат (1:1) (Ph.Eur.), съполимер на метакрилова киселина – метилакрилат (1:2) (Ph.Eur.), амониев метакрилат, съполимер тип Б, амониев метакрилат, съполимер тип А (= Eudragit L. S. RS и RL), триетилов цитрат, титанов диоксид (E171), пречистена вода, желатин, еритрозин (E127), железен (II, III) оксид (E172), железен (III) оксид (E172), натриев лаурилсулфат.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/PVC/PVDC блистери

Големина на опаковките: 50 и 100 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Този лекарствен продукт може да представлява екологичен риск (вж. точка 5.3).



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

DR. FALK PHARMA GmbH  
Leinenweberstrasse 5  
79108 Freiburg  
Германия  
Тел.: 0761/ 1514-0  
Факс: 0761/ 1514-321  
имейл: [zentrale@drfalkpharma.de](mailto:zentrale@drfalkpharma.de)  
<http://www.drfalkpharma.de>

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20000708

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2000 г.  
Дата на последно подновяване: 27 май 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2019

