

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDENOFALK® 3 mg enterik kaplı mikropellet içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Budesonid 3mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 12 mg

Sodyum lauril sülfat 0 – 0,1520 mg

Sükroz 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 ve/veya asendan kolonu etkileyen hafif ve orta şiddette akut Crohn hastalığı
- Kronik sulu ishal semptomlarına sahip kollajenöz kolit
- Otoimmün hepatit

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Crohn Hastalığı ve Kollajenöz kolitin tedavisinde

18 yaşından büyük erişkinlerde:

Önerilen günlük doz, BUDENOFALK®'ın (3 mg budesonid içeren kapsül) günde üç kez (sabah, öğlen ve akşam; toplam günlük doz 9 mg budesonid olacak şekilde) birer kapsül alınmasıdır.

Otoimmün hepatit tedavisinde

Remisyonun indüksiyonu (18 yaşından büyük erişkinlerde):

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

Remisyonun idamesi (18 yaşından büyük erişkinlerde):

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, remisyonun indüksiyonunda tarif edildiği gibi günde 3 kapsüle çıkarılmalıdır (toplam günlük doz 9 mg budesonid olacak şekilde).

Azatiyoprini tolere edebilen hastalarda, remisyonun tetiklenmesi ve idame tedavilerinde budesonid, azatiyoprin ile kombine edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Crohn hastalığı ve Kollajenöz kolit

Aktif Crohn hastalığı ve kollajenöz kolit tedavisinde, tedavinin süresi 8 haftayı geçmemelidir. Genellikle 2-4 haftadan sonra tam etki sağlanır.

Otoimmün hepatit

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

Tedavinin sonlandırılması:

BUDENOFALK®, tedavisi birden sonlandırılmamalıdır, kademe kademe azaltılmalıdır. Birinci haftada doz, biri sabah biri akşam olmak üzere günde iki kapsüle düşürülmeli; ikinci haftada ise sadece sabahları bir kapsül alınmalıdır. Daha sonrasında tedaviye son verilebilir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için özel bir dozaj önerisi bulunmamaktadır.

Orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara dikkat edilmelidir;

Karaciğer fonksiyonları aşırı derecede bozuk olan hastalarda, BUDENOFALK®'ın ve diğer glukokortikosteroidlerin eliminasyon hızında azalma olabilir ve sistemik yararlanımda artışa yol açabilir. Bu yüzden bu hastalar budesonid tedavisine alınmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

BUDENOFALK®, yetersiz deneyim ve olası adrenal süpresyon yükseliş riskinden dolayı, 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

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

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir öneri bilinmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Budesonid veya preparatın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Hepatik siroz belirtilerinde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Budesonid tedavisi geleneksel oral steroid tedavisine göre daha düşük steroid düzeyi sağlar. Bu nedenle, başka steroid tedavisinden bu tedaviye geçildiğinde sistemik steroid düzeyi değişiklikleri ile ilgili belirtiler görülebilir. Hastalar, sistemik etkili steroid tedavisinden, lokal etkili budesonid tedavisine geçtiğinde, BUDENOFALK®'ın özofageal Crohn hastalığının tedavisinde endike olmadığına dikkat edilmelidir. Tüberküloz, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, peptik ülser, glokom, katarakt, ailede diyabet ve ailede glokom öyküsü olan hastaların tedavisi sırasında yakın tıbbi izlem gereklidir.

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 seyrek olarak, çok çeşitli psikiyatrik/ davranışsal etkiler (bkz. bölüm 4.8) vardır.

Crohn hastalığının üst gastrointestinal bölgeyi etkilediği hastalarda, BUDENOFALK® tedavisi faydalı olmayacaktır. BUDENOFALK®'ın lokal olarak etki etmesinden dolayı örn: deri, göz veya eklemleri ilgilendiren ekstraintestinal semptomların cevap verme şansı yoktur.

Enfeksiyonlar:

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

Suçiçeği:

Normal hafif bir hastalık olan suçiçeği, immün yanıtı baskılanmış hastalarda ölümcül olabilir. Hastalığı geçirmemiş kişiler; suçiçeği ya da zonalı (herpes zosterli) hastalarla temastan korunmalıdır. Eğer maruz kalırlarsa, derhal tıbbi müdahaleye başvurmalarıdır. Eğer hasta çocuk ise, ebeveynlerine yukarıdaki tavsiye verilmelidir. Suçiçeği pasif immünizasyonda kullanılan immunoglobulin (VZIG), suçiçeğine karşı bağıışıklığı olmayan ve sistemik

kortikosteroid ilaçları kullanan ya da bunları önceki 3 ay içinde kullanmış, hastalar için endikedir. İmmünizasyon suçiçeğine maruz kalındığı andan itibaren 10 gün içinde verilmelidir. Suçiçeği doğrulandıysa, bu hastalık acil ve özel tedavi gerektirir. Kortikosteroid tedavisi sonlandırılmamalıdır, ilacın dozunun yükseltilmesi gerekebilir.

Kızamık:

İmmün sistemi baskılanmış hastaların kızamığa maruz kalma durumunda, mümkün olduğunca çabuk normal immunoglobulin almalıdır.

Canlı aşılarda:

İmmün yanıtı bozuk kişilerde canlı aşılarda kullanılmamalıdır. Diğer aşılara (cansız aşılarda) verilen antikor yanıtı azalabilir.

Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, BUDENOFALK® dahil tüm glukokortikosteroidlerin eliminasyonu azalacağından, ilaçların sistemik biyoyararlanımları artacaktır.

BUDENOFALK®, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenin strese karşı yanıtını baskılayabilir. Bu nedenle cerrahi hastalarında ya da diğer stres durumlarına uğrayan hastalara destekleyici sistemik glukokortikosteroid verilmelidir.

BUDENOFALK®'ın ketokonazol veya diğer CYP3A inhibitörlerle tedavisinden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

BUDENOFALK®, her bir kapsülde 0,70 mmol (240 mg) sükröz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların BUDENOFALK®'ı kullanmamaları gerekir.

BUDENOFALK®, her bir kapsülde 0,03 mmol (12 mg) laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların BUDENOFALK®'ı kullanmamaları gerekir.

BUDENOFALK®, her bir kapsülde 0 ile 0,0006 mmol (0,1520 mg veya daha az) arasında sodyum içerir. Bu miktar eşik değerin (1 mmol= 23 mg sodyum) altında olduğundan hiçbir olumsuz etki beklenmez.

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Kardiyak glikozidler:

Potasyum eksikliğine bağlı olarak glikozidlerin etkileri artabilir.

Salüretikler:

Potasyum atılımı artabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Sitokrom P450:

-CYP3A4 inhibitörleri:

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. Doz tavsiyeleri için yeterli veri olmadığından, kombinasyon yapılmamalıdır.

Ritonavir, itrakonazol ve klaritromisin ve greyfurt suyu gibi diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri de, budesonidin plazma konsantrasyonunu belirgin şekilde yükseltecektir. Ayrıca greyfurt suyuyla beraber alınımından kaçınılmalıdır.

-CYP3A4 indükleyicileri:

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

-CYP3A4 substratları:

CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlar, budesonid ile rekabet halinde olabilirler. Rekabet 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 kontrasepsiyon alan kadınlarda yükselmiş plazma konsantrasyonları ve kortikosteroidlerin yükselmiş etkileri raporlanmıştır ancak bu durum düşük doz oral kontraseptif kombinasyonları ile gözlenmemiştir.

Simetidin'in tavsiye edilen dozlarında Budesonid ile kombinasyonu, budesonidin farmakokinetiği üzerine önemsiz bir etkiye sahiptir. Omeprazol'un, 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 benzer etkileşimler budesonidin etkisini azaltacaktır. Bu yüzden bu preparatlar birbirinden en az 2 saat arayla alınmalıdır.

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 sonra BUDENOFALK® tedavisine başlanmalı ve uygun kontrasepsiyon tedavi sırasında uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BUDENOFALK® gerekli olmadıkça (fötüs üzerindeki potansiyel yararları potansiyel risklerinden üstün gelmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hamile hayvanlarda, budesonidin diğer glukokortikosteroidler gibi fetüsün gelişiminde anomalilere neden olduğu görülmüştür.

Laktasyon dönemi

Budesonidin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Budesonidin süt ile atılmasına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. BUDENOFALK® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Hayvanlarda üreme bozukluklarına neden olmuştur. (bkz. bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BUDENOFALK®'ın araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık verilerine göre yan etkiler değerlendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); 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).

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.

BUDENOFALK®'ın glukokortikoidlerle ilgili yan etkileri, eşit dozlarda oral prednizolon tedavisiyle kıyaslandığında yaklaşık olarak yarısı kadar daha az olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Herbir aralık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır. Bu istenmeyen etkilerin bir kısmı, yüksek dozda ve uzun süreli kullanım sonrasında gözlenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Bağışıklık yanıtının oluşumuna engel olur (örneğin enfeksiyon riskini artırır), hastanın tedavisinin sistemik etki eden glukokortikosteroidlerden lokal etki eden budesonide çevirilmesi; ekstraintestinal manifestasyonların (özellikle deri ve eklemleri etkileyen) şiddetlenmesine ya da yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Bacaklarda ödem, Cushing sendromu.

Bilinmiyor: Cushing sendromu; ay dede yüzü, trunkal obezite, azalmış glukoz toleransı, diyabet, sodyum birikimi ve ödem oluşumu, potasyum atılımında artış, adrenal kortekste inaktivite ve/veya atrofi, çocuklarda büyüme geriliği, seks hormon salınımında bozukluk (örneğin; amenore, hirsutizm, impotans).

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Çok çeşitli psikiyatrik/ davranışsal etkiler ortaya çıkabilir.

Bilinmiyor: Depresyon, iritabilite, öfori.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ergenlerde psödo tümör serebri (papilloödem dahil)

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Glokom, katarakt.

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipertansiyon, artmış tromboz riski, vaskülit (uzun süreli tedavi sonrası geri çekilme sendromu).

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Konstipasyon

Bilinmiyor: Mide şikayetleri, duodenal ülser, pankreatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik ekzantem, stria, peteşi, ekimoz, steroid aknesi, yara iyileşmesinde gecikme, kontakt dermatit.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Difüz kas ağrısı ve kas zayıflığı, osteoporoz.

Bilinmiyor: Kemik aseptik nekrozu (femur ve humerus başı).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Yorgunluk, kırıklık.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Crohn hastalığı

Crohn hastalığına sahip 82 pediyatrik hastanın BUDENOFALK® ile tedavi edildiği klinik çalışmada; en sık görülen istenmeyen etkiler adrenal süpresyon ve baş ağrısı olmuştur. Steroidlere özgü yan etkilerin yanında baş dönmesi, bulantı, kusma ve hiperakuzi gibi seyrek istenmeyen etkiler görülmüştür.

Otoimmün hepatit

Otoimmün hepatite sahip 42 pediyatrik hastada yapılan klinik çalışmadaki güvenlilik verileri göstermiştir ki; istenmeyen etkiler erişkin popülasyonunda görülenden farklı veya daha sık değildir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Budesonidin doz aşımıyla ilgili bugüne kadar herhangi bir olgu bildirilmemiştir.

BUDENOFALK®'ın özellikleri nedeniyle, toksik hasara yol açacak bir doz aşımı beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Lokal etkili kortikosteroid

ATC kodu:

A07 EA 06

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-inflamatuvar etkinliği olan bir glukokortikosteroiddir. Glukokortikosteroidlerin sistemik olarak etkinlik gösterdiği dozlara eşdeğer dozlarda budesonid, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen üzerinde anlamlı derecede daha az baskılamaya neden olmakta ve inflamatuvar göstergeler üzerinde daha az etki göstermektedir.

BUDENOFALK®; doza bağımlı etki gösterir ve önerilen 3x3 mg/gün dozunda klinik olarak eşit etkinliğe sahip sistemik glukokortikosteroid dozlarına göre plazma kortizol düzeylerine anlamlı olarak daha az etkilidir.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Otoimmün hepatiti olan hastalarda klinik çalışma:

Sirozu olmayan otoimmün hepatite sahip 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<.001).

İkincil etkinlik değişkenlerine göre; 6 ay içerisinde tamamlanmış biyokimyasal remisyon; budesonid grubundaki ve prednizon grubundaki hastaların, sırasıyla,% 60 ve % 39' unda oluşmuştur (p=.001). Budesonid grubundaki ve prednizon grubundaki hastaların, sırasıyla % 72 ve % 47'si steroide özgü yan etkiler geliştirmemişlerdir (p<.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

Budesonid'in güvenliliği ve etkililiği, 9-18 yaşlar arasındaki 46 pediyatrik hastada yukarıdaki klinik çalışmanın alt kümesi olarak çalışılmıştır. Remisyon indikasyonu için 19 pediyatrik hasta günde 9 mg budesonid almış, 27 pediyatrik hasta aktif kontrol grubu olarak prednizon 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, i.e. karaciğer transaminazların (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 kullananlar arasında, tam yanıt açısından anlamlı farklılık yoktur.

Crohn hastalığı için klinik çalışma

İleal, ileokolonik veya izole kolon inflamasyonu olan, orta ve ileri derecede Crohn hastalığına sahip 8-19 yaşlar arasındaki hastalarda BUDENOFALK® ile yapılmış iki kontrollü randomize çalışmadır.

Birinci 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 alan hastaların 9/19'unda (%47.3, 4. ve 12. haftalarda) ve prednizon alan hastaların 8/14'ünde (%57, 4. haftada) ve 7/14' ünde (%50, 12. haftada) remisyon (Pediyatrik Crohn Hastalığınaktivite indeksi=PCHAİ) sağlanmıştır.

İkinci 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 (günde üç kez 3 mg ve günde bir kez 3 mg) budesonid ile 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 etkinlik 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 etkinlik 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:

Pellet içeren enterik kaplı BUDENOFALK® sert kapsül, alındıktan 2-3 saat sonra emilir. Sağlıklı gönüllülerde ve Crohn hastalarında, yemek öncesinde alınan 1 kapsül BUDENOFALK®'ın alındıktan 5 saat sonra ölçülen plazma doruk konsantrasyonu yaklaşık 1-2ng/ml budesonid'dir. İlaç en fazla, Crohn hastalığının temel inflamasyon alanları olan terminal ileum ve çekumda salınır.

İleostomili hastalarda budesonid salımı sağlıklı kişiler ve Crohn hastaları ile karşılaştırılabilir. İleostomi kesesinde bulunma oranı %30-40'dır. Bu BUDENOFALK®'dan budesonidin önemli bir miktarının kolona geçtiğini gösterir.

Gıdalarla birlikte alınması gastrointestinal geçişi yaklaşık olarak 2 –3 saat uzatabilir, yükleme süresi bu gibi durumlarda 4-6 saate çıkabilir fakat emilimi etkilemez.

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 glukokortikoid aktiviteye sahip metabolitlere dönüşür. Temel metabolitlerden CYP3A aracılığı ile oluşan, 6 β -hidroksibudesonid ve 16 α -hidroksiprednisolonun glukokortikoid aktivitesi budesonidinki ile elde edilenin % 1'inden daha azdır.

Eliminasyon:

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

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 artırılabilir. Bu durum karaciğer hastalığının tipine ve şiddetine bağlıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Budesonid ile yapılan akut, subkronik ve kronik toksikolojik çalışmalarda; timüs bezinde ve adrenal kortekste atrofi ve lenfositlerin sayılarında azalma gözlenmiştir. Diğer glukortikosteroidler ile karşılaştırıldığı zaman, bu etkiler daha az veya aynı büyüklükte telaffuz edilmektedir. Diğer glukortikosteroidlerde 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 oluşumun sayısında hafif artış gözlenmiştir ve karsinogenisite çalışmalarında primer hepatoselüler neoplazma, astrositoma (erkek sıçanlarda) ve meme tümörlerinin (dişi sıçanlarda) insidansında artış gözlenmiştir. Bu tümörlerin spesifik steroid reseptör etkisi, karaciğer üzerinde artmış metabolik yük ve anabolik etkilerden olması muhtemeldir. Bu yüzden bir etki sınıfının olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda ve spontan raporlarda, insanlarda budesonid için buna benzer etkiler hiçbir zaman gözlenmemiştir.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Nötral pellet (sükroz, mısır nişastası)

Laktoz monohidrat

Povidon K 25

Eudragit L 100 [metakilik asit metil metakrilat kopolimer (1:1)]
Eudragit S 100 [metakrilik asit metil metakrilat kopolimer (1:2)]
Eudragit RS (amonyum metakrilat asit kopolimer, tip A)
Eudragit RL (amonyum metakrilat asit kopolimer, tip B)
Trietil sitrat
Talk
Pürifiye su*

* ara yardımcı madde

Kapsül kabuğu:

Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Eritrosin (E127)
Kırmızı demir oksit (E172)
Siyah demir oksit (E172)
Sodyum lauril sülfat
Pürifiye su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ve 100 kapsüllük Al/PVC/PVDC blister ambalajlarda

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

111/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.12.2001

Son yenileme tarihi: 31.01.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: