

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Budenofalk 2 mg rektální pěna

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (1,2 g rektální pěny) obsahuje budesonidum 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dávka přípravku obsahuje 600,3 mg propylenglykolu, 8,4 mg cetylalkoholu a 15,1 mg cetylstearylalkoholu (složka emulgujícího vosku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Rektální pěna

Bílá až nažedlá pěna tuhé krémovité konzistence

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní ulcerózní kolitidy postihující rektum a sigmoideum

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí od 18 let

1 dávka (2 mg budesonidu) denně

Pediatrická populace

Přípravek Budenofalk 2 mg rektální pěna nemá být užíván u dětí a dospívajících vzhledem k nedostatečným zkušenostem s podáváním v této věkové skupině.

Způsob podání

Rektální podání.

Přípravek může být aplikován ráno nebo večer.

Po nasazení aplikátoru na nádobku se její obsah protřepává po dobu 15 sekund. Dávka je dostatečně přesná jen tehdy, pokud je při zavádění do konečníku horní část nádobky co nejvíce otočená směrem dolů. K podání dávky přípravku musí být pumpa plně stlačena a jen velmi pomalu uvolňována. Po aplikaci přípravku musí být aplikátor držen v této pozici ještě 10 až 15 sekund.

Nejlepšího výsledku je dosaženo, pokud je střevo před aplikací přípravku vyprázdněno.

Délka léčby

Délku léčby určuje ošetřující lékař. Akutní fáze onemocnění ustupuje obvykle do 6 až 8 týdnů. Po této době nemá být přípravek dále používán.

4.3 Kontraindikace

Budenofalk 2 mg rektální pěna se nesmí používat u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- jaterní cirhózou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě přípravkem Budenofalk 2 mg rektální pěna je dosahováno nižších systémových hladin glukokortikoidů než při konvenční perorální léčbě glukokortikoidy. Převádění pacientů z jiné formy steroidní terapie na Budenofalk může vyvolat příznaky související se změnami hladin glukokortikoidů.

Zvláštní opatrnosti je třeba u nemocných s tuberkulózou, hypertenzí, diabetem mellitem, osteoporózou, žaludečním nebo duodenálním vředem, glaukomem, kataraktou nebo výskytem diabetu, glaukomu v rodinné anamnéze nebo s jinými stavy, při kterých mohou glukokortikoidy způsobit nežádoucí účinky.

Systémový účinek glukokortikoidů se může objevit zvláště při předepsaných vysokých dávkách a dlouhodobé terapii. Tyto účinky mohou zahrnovat Cushingův syndrom, supresi kůry nadledvin, zpomalený růst, sníženou minerální kostní denzitu, kataraktu, glaukom a širokou škálu poruch chování (viz bod 4.8).

Infekce

Potlačení zánětu a ovlivnění imunitních funkcí zvyšuje vnímavost organismu vůči infekcím a jejich závažnost. Při léčbě glukokortikoidy má být pečlivě zváženo riziko zhoršení bakteriálních, plísňových, amébových a virových infekcí. Klinická manifestace jejich průběhu může být atypická a závažná onemocnění jako septikemie nebo tuberkulóza mohou být maskovány a mohou dospět do pokročilého stadia, aniž by byly včas rozpoznány.

Varicella

Zvláštní pozornost zasluhuje onemocnění varicellou, protože toto normálně nezávažné onemocnění může být fatální u imunodeficitních pacientů. Pacienti, kteří v minulosti neprodělali varicellu, mají být upozorněni, aby se vyvarovali úzkého osobního kontaktu s osobami nemocnými varicellou nebo herpes zoster, a v případě expozice musí vyhledat urgentní lékařskou péči. Pokud se jedná o dítě, musí být na tuto skutečnost rodiče upozorněni. Pasivní imunizace imunoglobulinem varicelly (VZIG) je indikována u všech exponovaných pacientů, kteří užívají systémové glukokortikoidy nebo kteří je užívali během posledních 3 měsíců. Tato imunizace má být provedena nejpozději do 10 dnů po kontaktu s onemocněním. Pokud pacient onemocní varicellou, vyžaduje okamžitou péči a specializovanou léčbu. Léčba glukokortikoidy nemá být přerušena jejich dávka má být naopak zvýšena.

Spalničky

Pacienti se sníženou imunitou, kteří přišli do kontaktu se spalničkami, mají co nejdříve, pokud je to možné, dostat imunoglobulin.

Očkování

Živé vakcíny nemají být podávány pacientům, kteří dlouhodobě užívají glukokortikoidy. Tvorba protilátek po podání jiných vakcín může být snížena.

Porucha funkce jater

Na základě zkušeností s pacienty s pokročilým stupněm primární biliární cirhózy (PBC) s jaterní cirhózou je předpokládána zvýšená biologická dostupnost budesonidu u všech pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Nicméně u pacientů s jaterním onemocněním bez jaterní cirhózy byl budesonid při dávkách 9 mg denně bezpečný a dobře tolerovaný. Není žádný důkaz o nezbytnosti doporučení specifického dávkování u pacientů s jaterními chorobami bez cirhózy nebo jen s lehce sníženými jaterními funkcemi.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Ostatní

Glukokortikoidy mohou vyvolat supresi osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin a snížit tak odpověď na stres. Proto u pacientů, kteří jsou podrobeni chirurgickému výkonu nebo jsou vystaveni jinému stresu, je doporučována doplňková léčba systémovými glukokortikoidy.

Pacienti léčení budesonidem nemají být současně léčení ketokonazolem nebo jinými CYP3A inhibitory (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje 600,3 mg propylenglykolu v jedné dávce. Propylenglykol může způsobit podráždění kůže.

Cetylalkohol a cetylstearylalkohol mohou způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Srdeční glykosidy: účinky glykosidů mohou být potencovány deficiencí draslíku.

Diuretika: může být zvýšeno vylučování draslíku.

Farmakokinetické interakce

Cytochrom P450

- Inhibitory CYP3A4

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Ketokonazol v dávce 200 mg denně perorálně zvyšuje plazmatické koncentrace budesonidu (při jednotlivé dávce 3 mg) při souběžném podávání přibližně 6x. Pokud byl ketokonazol podán 12 hodin po budesonidu, koncentrace se zvýšily přibližně 3x. Vzhledem k nedostatečným údajům o doporučovaných dávkách by kombinace těchto přípravků neměla být podávána.

Ostatní inhibitory CYP3A4 jako ritonavir, itraconazol, klaritromycin a grapefruitový džus, také pravděpodobně způsobují výrazně zvýšené plazmatické koncentrace budesonidu. Proto nemá být kombinace těchto přípravků podávána.

- Induktory CYP3A4

Látky nebo léky jako jsou karbamazepin a rifampicin, které ovlivňují CYP3A4, mohou snižovat jak systémovou, tak i lokální aktivitu budesonidu ve střevní sliznici. Proto je nezbytně nutné upravit dávkování budesonidu.

- Látky nebo léky, které jsou metabolizovány CYP3A4

U látek nebo léků, které jsou metabolizovány CYP3A může dojít ke kompetici s budesonidem. To může vést ke zvýšení plazmatických hladin budesonidu, pokud kompetitor má silnější afinitu k CYP3A nebo pokud je budesonid vázán silněji na CYP3A4, dojde ke zvýšení plazmatických hladin kompetitorů a je nutno upravit jejich dávkování.

Zvýšené plazmatické koncentrace a silnější účinek glukokortikoidů byl zaznamenán u žen, které současně užívaly estrogeny nebo perorální antikoncepční prostředky, ale ne při užívání nižších dávek kombinovaných antikoncepčních prostředků.

Vzhledem k tomu, že funkce kůry nadledvin může být při léčbě budesonidem potlačena, může ACTH stimulační test k diagnóze hypofyzární insuficience vykazovat falešné výsledky (nízké hodnoty).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek nemá být během těhotenství používán, pokud pro to nejsou závažné důvody.

U žen je známo jen málo údajů o vlivu budesonidu na těhotenství po jeho perorálním podání. Ačkoli údaje o použití inhalačního budesonidu u velkého množství těhotných žen neprokazují žádné nežádoucí účinky, maximální plazmatická koncentrace budesonidu po podání přípravku Budenofalk ve srovnání s inhalačně podávaným budesonidem se očekává vyšší. U březích zvířat budesonid, tak jako ostatní glukokortikoidy, způsobil abnormality při fetálním vývoji (viz bod 5.3). Závažnost těchto nálezů pro člověka nebyla dosud stanovena.

Kojení

Budesonid se vylučuje do mateřského mléka (jsou k dispozici údaje o vylučování budesonidu po inhalačním podání).

Nicméně se očekává pouze malý vliv na kojené dítě při podávání terapeutické dávky přípravku Budenofalk 2 mg rektální pěna. Rozhodnutí o přerušení kojení nebo léčby budesonidem musí být stanoveno s ohledem na přínos kojení pro dítě či přínos terapie pro matku.

Fertilita

Nejsou žádné údaje o vlivu budesonidu na fertilitu u žen. Při studiích neměla léčba budesonidem žádný vliv na fertilitu u zvířat (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků jsou stanoveny podle následující konvence:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\,000$)
není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Vyjadřování frekvence podle MedDRA	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Cushingův syndrom: měsíčkovitý obličej, obezita trupu, snížená tolerance

		glukózy, diabetes mellitus, hypertenze, retence sodíku s edémy, zvýšené vylučování draslíku, snížená funkce až atrofie kůry nadledvin, červené strie, steroidní akné, porucha sekrece pohlavních hormonů (např. amenorea, hirsutismus, impotence)
	Velmi vzácné	zpomalení růstu u dětí
Poruchy oka	Vzácné	glaukom, katarakta, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Dyspepsie
	Méně časté	duodenální nebo žaludeční vřed
	Vzácné	Pankreatitida
	Velmi vzácné	Zácpa
Poruchy imunitního systému	Časté	zvýšené riziko infekcí
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	bolest svalů a kloubů, svalová slabost a fascikulace, osteoporóza
	Vzácné	Osteonekróza
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy
	Velmi vzácné	pseudotumor cerebri včetně otoku papily u dospívajících
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese, podrážděnost, euforie
	Méně časté	psychomotorická hyperaktivita, úzkost
	Vzácné	Agrese
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	alergický exantém, petechie, zpomalené hojení ran, kontaktní dermatitida
	Vzácné	Ekchymóza
Cévní poruchy	Velmi vzácné	zvýšené riziko trombózy, vaskulitida (abstinenční syndrom po dlouhodobé léčbě)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pálení v rektu a bolest
	Velmi vzácné	únava, malátnost

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s přípravkem Budenofalk 2 mg rektální pěna (četnost: méně časté): zvýšená chuť k jídlu, zvýšení rychlosti sedimentace erytrocytů, leukocytóza, nauzea, bolesti břicha, flatulence, parestézie v oblasti břicha, anální fisura, aftózní stomatitida, časté nutkání k vyprázdnění, rektální krvácení, zvýšení aminotransferáz (AST, ALT), zvýšení cholestázy (GGT, AP), zvýšení amylázy, změna kortisolu, infekce močových cest, závratě, poruchy čichu, nespavost, zvýšené pocení, astenie, zvýšení tělesné hmotnosti.

Většinu nežádoucích příhod zmíněných v tomto souhrnu údajů o přípravku lze též očekávat při léčbě jinými glukokortikoidy.

Občas se mohou vyskytnout nežádoucí příhody typické pro systémové glukokortikoidy. Tyto nežádoucí příhody jsou závislé na dávce, době léčby, současné nebo předchozí léčbě jinými glukokortikoidy a individuální citlivosti pacienta.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny po dlouhodobém užívání perorálně podaného budesonidu.

Vzhledem k lokálnímu působení je riziko nežádoucích účinků přípravku Budenofalk 2 mg rektální pěna obecně nižší než při podávání systémově účinkujících glukokortikosteroidů.

Při převodu pacienta ze systémových glukokortikoidů na lokálně působící budesonid může dojít k exacerbací extraintestinálních manifestací (především postižení kůže a kloubů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Do současné doby případy předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva, kortikosteroidy působící lokálně
ATC kód: A07EA06

Přesný mechanismus účinku budesonidu v léčbě ulcerózní kolitidy není dosud plně objasněn. Výsledky klinických farmakologických studií a dalších kontrolovaných klinických studií jasně ukazují, že účinek budesonidu je založen především na místním působení ve střevě. Budesonid je glukokortikoid se silným lokálním protizánětlivým účinkem.

Při dávce 2 mg budesonidu aplikované rektálně, na rozdíl od systémových glukokortikoidů, nemá budesonid prakticky žádný vliv na supresi osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin.

Budenofalk 2 mg rektální pěna při denní dávce do 4 mg budesonidu nevykazuje vliv na plazmatické hladiny kortisolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání budesonidu je jeho biologická dostupnost kolem 10 %. Po rektální aplikaci jsou plochy pod křivkou 1,5x vyšší než u stejně velké dávky budesonidu podané perorálně. Nejvyšší hladiny jsou dosaženy v průměru 2-3 hodiny po podání Budenofalku 2 mg rektální pěny.

Distribuce

Budesonid má velký distribuční objem (asi 3 l/kg). Vazba na plazmatické bílkoviny je průměrně 85 až 90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá intenzivní biotransformaci (přibližně 90 %) v játrech za vzniku metabolitů s nízkou glukokortikoidovou aktivitou. Ve srovnání s budesonidem je glukokortikoidová aktivita hlavních metabolitů 6 beta-hydroxybudesonidu a 16 alfa-hydroxy-prednisolonu, které jsou metabolizovány cestou CYP3A, menší než 1 %.

Vylučování

Průměrný eliminační poločas po perorálním podání je přibližně 3 až 4 hodiny. Průměrná clearance budesonidu je přibližně 10-15 l/min při použití HPLC metod.

Distribuce ve střevě

Scintigrafické vyšetření s přípravkem značeným techneciem u pacientů s ulcerózní kolitidou ukázalo, že pěna pokryje sliznici celého sigmoidea.

Porucha funkce jater

V závislosti na typu a závažnosti jaterního onemocnění, může být metabolismus budesonidu u těchto pacientů snížený.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Předklinické sledování u psů ukázalo velmi dobrou lokální toleranci přípravku Budenofalk 2 mg rektální pěna.

V předklinických studiích akutní, subakutní a chronické toxicity u budesonidu došlo k atrofii thymu a kůry nadledvin a ke snížení počtu lymfocytů. Změny byly menší nebo stejné jako u ostatních glukokortikoidů. Tyto účinky by se mohly objevit i u lidí.

V pokusech *in vitro* ani *in vivo* budesonid nevykazoval mutagenní účinky.

U potkanů léčených budesonidem došlo ve srovnání s kontrolovanou skupinou k nepatrnému zvýšení počtu bazofilních jaterních ložisek.

Ve studii karcinogenity byla zvýšena incidence primárních hepatocelulárních novotvarů, astrocytomů (u samců) a tumorů mléčné žlázy (u samic). Tyto tumory se pravděpodobně vyvinuly činností specifických steroidních receptorů, zvýšeným metabolickým zatížením jater a anaboličnými účinky, které jsou také známy z toxikologických studií u potkanů s jinými glukokortikoidy. U lidí se neobjevily žádné podobné účinky, ani v klinických studiích, ani spontánně hlášené.

Obecně předklinické údaje z běžných studií bezpečnosti, chronické toxicity, genotoxicity a karcinogenity neukazují žádná rizika pro lidi.

U březích zvířat budesonid, tak jako i ostatní glukokortikoidy, způsobil poruchu fetálního vývoje, ale toto nebylo potvrzeno u lidí (viz také bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cetylalkohol
Emulgující vosk
Stearomakrogol
Propylenglykol
Dihydrát dinatrium-edetátu

Monohydrát kyseliny citrónové
Čištěná voda
Hnací plyny: butan, isobutan a propan

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření spotřebujte do 4 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25 °C.
Chraňte před chladem a mrazem.

Nádobka je tlaková a obsahuje hořlavé hnací plyny. Nevystavujte ji teplotám nad 50 °C, chraňte před přímým slunečním zářením. Nádobku nepropichujte, prázdnou nádobku nevhazujte do ohně. Nepoužívejte v blízkosti ohně nebo rozžhavených materiálů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tlaková hliníková nádobka s pojistným proužkem, s dávkovací pumpou a tryskou pro umístění aplikátoru, 14 PVC aplikátorů potažených bílou vazelinou a tekutým parafinem, 14 plastových sáčků pro hygienickou likvidaci aplikátorů.

Velikost balení:

Balení s 1 nádobkou obsahující minimálně 14 dávek, každá s obsahem 1,2 g rektální pěny.

Balení s 2 nádobkami obsahující minimálně 2x 14 dávek, každá s obsahem 1,2 g rektální pěny.

Nemocniční balení s 1 nádobkou obsahující minimálně 14 dávek, každá s obsahem 1,2 mg rektální pěny.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/716/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.10.2009/19.2.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 3. 2022