

Sp. zn. suks141200/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Budenofalk 4 mg čípky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden čípek obsahuje 4 mg budesonidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Čípek

Bílé čípky torpédovitého tvaru (o délce přibližně 2 cm) s hladkým povrchem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba mírné až středně závažné akutní ulcerózní kolitidy postihující pouze rektum (ulcerózní proktitida) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka je 4 mg budesonidu ve formě jednoho 4mg čípku.

Způsob podání

Pouze rektální podání.

Přípravek Budenofalk má být aplikován před spaním. K dosažení co nejlepšího výsledku je třeba před zavedením čípku přípravku Budenofalk vyprázdnit střeva, pokud je to možné.

Délka léčby

Délku léčby určuje lékař. Akutní fáze onemocnění ustupuje obvykle po 6 až 8 týdnech. Po této době nemá být přípravek Budenofalk dále používán.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

V současné době nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poruchou funkce ledvin. Protože se budesonid vylučuje ledvinami jen v malé míře, mohou být pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin léčeni stejnými dávkami jako pacienti bez poruchy funkce ledvin. Přestože se neočekává, že by se farmakokinetika budesonidu u pacientů s poruchou funkce ledvin změnila, je vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné další údaje, třeba dbát opatrnosti při podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Přípravek Budenofalk nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater, proto je třeba při podávání přípravku těmto pacientům dbát opatrnosti (viz také body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

Nedoporučuje se žádná zvláštní úprava dávky. Zkušenosti s používáním přípravku Budenofalk u starších pacientů jsou ale omezené.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Budenofalk u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Jaterní cirhóza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je třeba u pacientů s tuberkulózou, hypertenzí, diabetem mellitem, osteoporózou, peptickým vředem, glaukomem, kataraktou nebo výskytem diabetu či glaukomu v rodinné anamnéze nebo s jinými stavy, při kterých mohou glukokortikoidy způsobit nežádoucí účinky.

Může nastat systémový účinek glukokortikoidů. Tyto účinky mohou zahrnovat Cushingův syndrom, supresi kůry nadledvin, sníženou minerální kostní denzitu, kataraktu, glaukom a širokou škálu psychiatrických poruch/poruch chování (viz bod 4.8).

Infekce

Potlačení zánětlivé odpovědi a 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 často atypická a závažná onemocnění jako septikemie nebo tuberkulóza mohou být maskována a mohou dospět do pokročilého stadia, aniž by byla včas rozpoznána.

Varicella

Zvláštní pozornost zasluhuje onemocnění varicellou, protože toto normálně nezávažné onemocnění může být fatální u imunosuprimovaných pacientů. Pacienti, kteří v minulosti prokazatelně neprodělali varicellu, mají být upozorněni, aby se vyvarovali úzkého osobního kontaktu s osobami nemocnými varicellou nebo infekcí 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 zoster (VZIG) je indikována u všech exponovaných neimunních pacientů, kteří používají systémové glukokortikoidy nebo kteří je používali během posledních 3 měsíců. Tato imunizace má být provedena nejpozději do 10 dnů po kontaktu s onemocněním. Pokud se diagnóza varicelly potvrdí, pacient vyžaduje okamžitou péči a specializovanou léčbu. Léčba glukokortikoidy nemá být přerušena a je možné, že jejich dávku bude nutné zvýšit.

Spalničky

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

Vakcinace

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

Pacienti s poruchami funkce jater

Na základě zkušeností s pacienty s pokročilým stupněm primární biliární cholangitidy (PBC) s jaterní cirhózou je předpokládána zvýšená systémová dostupnost budesonidu u všech pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Nicméně u pacientů s jaterním onemocněním bez jaterní cirhózy byl budesonid při perorálních dávkách 9 mg denně bezpečný a dobře tolerovaný. U přípravku Budenofalk není u pacientů s jaterními chorobami bez cirhózy nebo jen s lehce sníženými jaterními funkcemi nutná žádná zvláštní úprava dávky.

Pacienti s poruchami funkce ledvin

Přestože se neočekává, že by se farmakokinetika budesonidu u pacientů s poruchou funkce ledvin změnila, je vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné další údaje, třeba dbát opatrnosti při podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů byla 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.

Ovlivnění výsledků sérologických testů

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).

Starší pacienti (> 65 let)

Je třeba vzít v úvahu, že u starších pacientů se nežádoucí účinky mohou vyskytovat častěji. Nežádoucí účinky mají proto být u starších pacientů pozorně sledovány.

Ostatní

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

Léčba přípravkem Budenofalk způsobuje nižší systémovou koncentraci steroidů než běžná perorální léčba glukokortikoidy se systémově působícími kortikoidy. Přejít z jiné léčby glukokortikoidy může vyvolat recidivu symptomů souvisejících se změnou systémové hladiny steroidů.

Pacienti léčení budesonidem nemají být současně léčení ketokonazolem nebo jinými CYP3A4 inhibitory (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Srdeční glykosidy

Účinky glykosidů mohou být potencovány deficiencí draslíku, což je potenciální a známý nežádoucí účinek glukokortikoidů.

Diuretika

Souběžné podávání glukokortikoidů může způsobovat zvýšené vylučování draslíku a zhoršovat hypokalemii.

Farmakokinetické interakce

Cytochrom P450

Inhibitory CYP3A4

Očekává se, že souběžná léčba inhibitory CYP3A, včetně přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je třeba 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 podávaný perorálně zvyšoval plazmatické koncentrace budesonidu (při jednotlivé dávce 3 mg) při souběžném podávání přibližně 6krát. Pokud byl ketokonazol podán 12 hodin po budesonidu, koncentrace se zvýšily přibližně 3krát. Vzhledem k nedostatečným údajům o doporučených dávkách nemá být kombinace těchto přípravků podávána. Ostatní silné inhibitory CYP3A4 jako ritonavir, itraconazol, klarithromycin a grapefruitový džus také pravděpodobně způsobují výrazné zvýšené plazmatické koncentrace budesonidu. Současnému podávání budesonidu je třeba se vyhnout.

Induktory CYP3A4

Látky nebo léky, jako jsou karbamazepin a rifampicin, které indukují CYP3A4, mohou snižovat jak systémovou, tak i lokální expozici budesonidu ve střevní sliznici. Proto může být nutné upravit dávku budesonidu.

Substráty CYP3A4

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Budenofalk nemá být během těhotenství používán, pokud pro to nejsou závažné důvody. U člověka 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 lidského 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. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání budesonidu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu budesonidu na fertilitu u člověka. Při studiích na zvířatech neměla léčba budesonidem žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Budenofalk nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence jsou definovány jako 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 ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V klinických studiích s přípravkem Budenofalk byly pozorovány následující nežádoucí účinky léčiva:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Méně časté
<i>Endokrinní poruchy</i>		Insuficience nadledvin
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Bolest břicha, flatulence, pankreatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		Vyrážka
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Porucha menstruace, nepravidelná menstruace
<i>Výšetření</i>	Snížená hladina kortizolu	

Následující známé nežádoucí účinky terapeutické třídy (kortikosteroidy, budesonid) se mohou vyskytnout také u přípravku Budenofalk (jejich frekvence není známa):

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Zvýšené riziko infekce
<i>Endokrinní poruchy</i>	Cushingův syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypokalemie, hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Deprese, podrážděnost, euforie, psychomotorická hyperaktivita, úzkost, agresivita
<i>Poruchy oka</i>	Glaukom, katarakta, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
<i>Cévní poruchy</i>	Zvýšené riziko trombózy, vaskulitida, hypertenze
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Dyspepsie, žaludeční a dvanáctníkové vředy, zácpa
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Alergický exantém, petechie, pomalejší hojení ran, kontaktní dermatitida, ekchymóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Myalgie, artralgie, svalová slabost, svalové záškuby, osteoporóza, osteonekróza
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Malátnost, únava

Tyto nežádoucí účinky jsou pro systémové glukokortikoidy typické. Jejich výskyt závisí na dávkování, době léčby, současné nebo předchozí léčbě jinými glukokortikoidy a individuální citlivosti pacienta.

Vzhledem k lokálnímu působení je riziko systémových nežádoucích účinků přípravku Budenofalk obecně nižší než při podávání systémově působících glukokortikoidů.

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

Při krátkodobém předávkování není nutné naléhavé lékařské ošetření. Neexistuje žádné specifické antidotum. Následná léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost

V randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí klinické studii fáze 3 (BUS-4/UCA) byla porovnávána rektální léčba přípravkem Budenofalk 4 mg čípky (skupina BUS) s přípravkem Budenofalk 2 mg rektální pěna (skupina BUF) při léčbě pacientů s mírně až středně aktivní ulcerózní proktitidou. Bylo randomizováno 577 dospělých pacientů (v poměru 1 : 1), kterým byly po dobu osmi týdnů podávány buď 4 mg budesonidu jednou denně ve formě čípků, nebo 2 mg budesonidu jednou denně ve formě rektální pěny. Koprímárními cílovými parametry účinnosti byly klinická remise (definovaná jako modifikované dílčí skóre UC-DAI pro frekvenci stolice v hodnotě 0 nebo 1 a pro rektální krvácení v hodnotě 0) a hojení sliznice (definované jako modifikované dílčí skóre UC-DAI pro vzhled sliznice v hodnotě 0 nebo 1). Podle analýzy pacientů podstupujících léčbu podle protokolu (PPS) dosáhlo klinické remise 197 z 250 (78,8 %) pacientů používajících BUS a 194 z 261 (74,3 %) pacientů používajících BUF (kompletní analytický soubor (FAS): 211 z 281 (75,1 %) pacientů ve skupině BUS a 204 z 290 (70,3 %) pacientů ve skupině BUF). Podíl pacientů se zhojenou sliznicí ve skupině BUS činil 81,2 % (PPS; 203 pacientů z 250) oproti 81,2 % (PPS; 212 pacientů z 261) ve skupině BUF (FAS: 214 z 281 (76,2 %) pacientů ve skupině BUS oproti 220 z 290 (75,9 %) pacientů ve skupině BUF).

V porovnání s výchozím stavem byly ranní hodnoty kortizolu na konci léčby ve studii BUS-4/UCA statisticky významně nižší v obou skupinách léčby. Ve skupině se 4 mg BUS byl pokles výraznější než ve skupině se 2 mg BUF. Klinický význam těchto zjištění nebyl stanoven.

Porovnáním ranní a večerní aplikace čípku byl zjištěn významný rozdíl ve prospěch večerní aplikace ($p = 0,03$). Rozdíl v podílu pacientů s odpovědí podle hojení sliznice činil 10,7 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po rektálním podání přípravku Budenofalk zdravým jedincům vykazoval budesonid střední dobu prodlevy 0 hod a dobu do dosažení maximální koncentrace v plazmě 3,50 hod. Střední hodnota maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) byla 2,39 ng/ml a plocha pod křivkou koncentrace v plazmě v čase ($AUC_{0-\infty}$) byla 17,0 hod*ng/ml.

Opakované podávání přípravku Budenofalk 4 mg čípky jednou denně po dobu 6 dnů zdravým jedincům nevedlo ke kumulaci; hodnota C_{max} byla 2,65 ng/ml a AUC při intervalu dávkování jednou za 24 hodin ($AUC_{0-\tau}$) byla 15,4 hod*ng/ml.

Distribuce

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

Biotransformace

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci ve střevní sliznici a v játrech za vzniku metabolitů s nízkou glukokortikoidovou aktivitou. Ve srovnání s budesonidem je glukokortikoidová aktivita hlavních metabolitů 6 beta-hydroxybudesonidu a 16 alfa-hydroxyprednisolonu menší než 1 %.

Eliminace

Medián poločasu eliminace po rektálním podání budesonidu je u zdravých jedinců 3,97 hod.

Budesonid má vysokou clearance, jež činí přibližně 80 l/hod.

Méně než 1 % podané dávky se vyloučí ledvinami jako intaktní budesonid.

Po rektálním podání budesonidu byl pozorován pokles rychlosti eliminace související s věkem.

Porucha funkce jater

Významná část budesonidu je metabolizována v játrech prostřednictvím enzymu CYP3A4. Systémová expozice budesonidu je výrazně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Žádné studie přípravku Budenofalk u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje z předklinických studií akutní, subchronické a chronické toxicity u budesonidu prokázaly atrofii thymu a kůry nadledvin a snížení zejména počtu lymfocytů.

V řadě pokusů *in vitro* a *in vivo* budesonid nevykazoval mutagenní účinky.

U potkanů léčených dlouhodobě budesonidem došlo k nepatrnému zvýšení počtu bazofilních jaterních ložisek. Ve studiích 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 anabolickými účinky na játra, které jsou také známy ze studií u potkanů s jinými glukokortikoidy, a představují tedy u tohoto druhu účinek dané třídy léčiv.

U potkanů neměl budesonid žádný účinek na fertilitu. U březích zvířat budesonid, tak jako i ostatní glukokortikoidy, způsobil fetální úmrtí a poruchy fetálního vývoje (menší velikost vrhu, intrauterinní růstovou retardaci plodů a kosterní abnormality). Bylo hlášeno, že některé glukokortikoidy způsobují u zvířat rozštěp patra. Klinický význam těchto zjištění pro člověka nebyl stanoven (viz také bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Askorbyl-palmitát E 304(i)
Tvrdý tuk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé odlupovací stripy z PVC/LDPE nebo PVC/PVdC/LDPE.
Velikost balení: 12, 30, 55 nebo 60 čípků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Německo
Tel.: +49 (0)761 1514-0
Fax: +49 (0)761 1514-321
E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/068/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 11. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 5. 2024