

## 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 (inek sütü kaynaklı) 12 mg

Sukroz 240 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı mikropellet içeren sert kapsül

Beyaz yuvarlak pelletler içeren pembe sert kapsül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- İleumu 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 tedavisinde

18 yaşından büyük erişkinlerde:

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

Kollajenöz kolit tedavisinde

18 yaşından büyük erişkinlerde:

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

Otoimmün hepatit tedavisinde

18 yaşından büyük erişkinlerde:

Remisyon-indüksiyonu

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

Remisyonun idamesi:

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

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

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

### **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

Remisyon 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, çiğnenmemelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

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

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

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

#### **Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyonda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

BUDENOFALK:

- Budesonid veya preparatın diğer bileşenlerinden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Hepatik siroz,

olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Tüberküloz, hipertansiyon, diabetes mellitus, osteoporoz, peptik ülser, glokom, katarakt, ailesinde diyabet öyküsü, ailesinde glokom öyküsü veya glukokortikosteroidlerin istenmeyen etkilere neden olabileceği diğer durumdaki hastalarda dikkatli olunması gerekir.

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

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

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

#### 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. Varicella zoster immunoglobulinü ile pasif immunizasyon (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. Eğer suçiçeği tanısı doğrulanırsa, bu hastalık acil ve özel tedavi gerektirir. Glukokortikosteroid tedavisi sonlandırılmamalıdır, ilacın dozunun yükseltilmesi gerekebilir.

#### Kızamık:

İmmün sistemi baskılanmış hastaların kızamığa maruz kalma durumunda, maruziyet sonrasında mümkün olduğunca çabuk normal immunoglobulin alınmalıdır.

#### Aşılar:

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

#### Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar:

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

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

#### Görme bozukluğu:

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

Diğerleri:

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

BUDENOFALK'ın ketokonazol veya diğer CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavisinden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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

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

BUDENOFALK, doping testlerinde pozitif sonuç alınmasına neden olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Farmakodinamik etkileşimler

Kardiyak glikozidleri:

Potasyum eksikliğine bağlı olarak glikozidlerin etkileri artabilir.

Salüretikler:

Potasyum atılımı artabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Sitokrom P450:

-CYP3A4 inhibitörleri:

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

Günde tek seferde 200 mg ketokonazolün oral olarak, budesonid (3 mg tek doz) ile birlikte alınması, budesonidin plazma konsantrasyonunu yaklaşık 6 kat artırır. Ketokonazol, budesonidten 12 saat sonra alındığında; plazma konsantrasyonu yaklaşık 3 kat artar. Doz tavsiyeleri için yeterli veri olmadığından, kombinasyon yapılmamalıdır.

Ritonavir, itrakonazol, klaritromisin ve greyfurt suyu gibi diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri de, budesonidin plazma konsantrasyonunu belirgin şekilde yükseltecektir. Bu yüzden budesonidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. 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 glukokortikosteroidlerin 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.

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

### **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 (fetüs üzerindeki potansiyel yararları potansiyel risklerinden üstün gelmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Hamile hayvanlarda, budesonidin diğer glukokortikosteroidler gibi fetüsün gelişiminde anomalilere neden olduğu görülmüştür.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Budesonidin insanlarda üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Budesonid, 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 ( $\geq 1/10$  ila  $< 1/100$ );

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

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

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

Çok seyrek ( $< 1/10.000$ ),

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

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



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

BUDENOFALK'ın glukokortikoidlerle ilgili yan etkilerinin sıklığı, eşit dozlarda oral prednizolon tedavisiyle kıyaslandığında daha az olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Bir hastada, sistemik olarak etki eden glukokortikosteroidlerden lokal olarak hareket eden budesonid'e geçişte bir alevlenme veya ekstra bağırsak belirtilerinin yeniden ortaya çıkması (özellikle deri ve eklemleri etkileyen) ortaya çıkabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Crohn hastalığı

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

Otoimmün hepatit

Otoimmün hepatite sahip 42 pediyatrik hastada yapılan klinik çalışmadaki güvenilirlik verileri istenmeyen etkilerin erişkin popülasyonunda görülenden farklı veya daha sık olmadığını göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.1)

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Budesonidin doz aşımıyla ilgili bugüne kadar herhangi bir olgu bildirilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup:

Lokal etkili kortikosteroid

ATC kodu: A07EA06

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

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

### Klinik etkinlik ve güvenlik

Crohn hastalığı olan hastalarda klinik çalışma:

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

Birincil etkinlik sonlanım noktası, 8. haftada remisyondaki (CDAI<150) hastalar ile orantılıdır.

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

İlaç ile ilgili hiçbir ciddi advers olay bildirilmemiştir.

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 remisyonudur (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  $\gamma$ -globulin konsantrasyonlarındaki ortalama düşüş ve IgG ve  $\gamma$ -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 (11'i erkek ve 35'i kız) yukarıdaki klinik çalışmanın alt kümesi olarak çalışılmıştır. Remisyon indüksiyonu 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

BUDENOFALK ile yapılmış iki kontrollü randomize çalışma, ileal, ileokolonik veya izole kolon inflamasyonu olan, hafif – orta derecede aktif Crohn hastalığına (PCHAI [pediyatrik CH aktivite indeksi] 12.5 – 40) sahip 8-19 yaşlar arasındaki hastalarda yapılmıştır.

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 (%57.1, 4. haftada) ve 7/14'ünde (%50, 12. haftada) remisyon (Pediyatrik Crohn Hastalığın aktivite indeksi=PCHAI) 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 ( $PCHA\leq 12.5$ ) görülmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

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

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

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Budesonid karaciğerde büyük oranda (yaklaşık % 90) metabolize olur ve düşük glukokortikosteroid aktiviteye sahip metabolitlere dönüşür. 6  $\beta$ -hidroksibudesonid ve 16 $\alpha$ -hidroksiprednisolonun glukokortikosteroid 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 sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 9 – 13'tür. Budesonidin klerensi, yaklaşık 10 - 15 L/dakika'dır. Budesonid, böbrek tarafından herhangi bir miktarda sadece sınırlı olarak elimine edilir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum hakkında veri bulunmamaktadır.

## Hastalardaki karakteristik özellikler:

### Karaciğer yetmezliği:

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

### Pediyatrik popülasyon:

Budesonidin farmakokinetiği Crohn 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 sa/ml iken,  $C_{maks}$ 'i yaklaşık 2 ng/ml'dir. Oral budesonidin (3 mg, tek doz) istidadı pediyatrik ve erişkin hastalarda benzerdir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Budesonid ile yapılan akut, subkronik ve kronik toksikolojik çalışmalarda; timüs bezinde ve adrenal kortekste atrofi ve lenfositlerin sayılarında azalma gözlenmiştir. Diğer glukokortikosteroidler ile karşılaştırıldığı zaman, bu etkiler daha az veya aynı büyüklükte telaffuz edilmektedir. Diğer glukokortikosteroidlerde olduğu gibi; steroid etkiler, hastalık, tedavinin dozu ve süresiyle ilintilidir.

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

Budesonid ile yapılan kronik sıçan çalışmalarında bazofilik hepatik odak oluşumun sayısında hafif artış gözlenmiştir ve karsinogenesis çalışmaları 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, ayrıca sıçan çalışmalarındaki diğer glukokortikosteroidlerin bilinen etkilerinden 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 güvenilirlik, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi verilerde, insanlara özgü tehlike gösterilmemiştir.

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Nötral pellet (sukroz, mısır nişastası)

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Povidon K 25

Eudragit L 100 [metakrilik asit metil metakrilat kopolimer (1:1)]

Eudragit S 100 [metakrilik asit metil metakrilat kopolimer (1:2)]

Eudragit RS (amonyum metakrilat asit kopolimer, tip A)

Eudragit RL (amonyum metakrilat asit kopolimer, tip B)

Trietil sitrat

Talk

Pürifiye su\*

\* ara yardımcı madde

Kapsül kabuğu:

Jelatin (sığır jelatini)

Titanyum dioksit

Eritrosin

Kırmızı demir oksit

Siyah demir oksit

Sodyum lauril sülfat

Pürifiye su

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

## **6.3. Raf mr**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içeriği**

50 ve 100 kapsüllük Al/PVC/PVDC blister ambalajlarda

## **6.6. Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamığ 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  
Doęa 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'N YENİLENME TARİHİ:**