

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDENOFALK® 3 mg enterik kaplı mikropellet içeren kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Budesonid.....3 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat.....12 mg

Sodyum lauril sülfat.....0 – 0,1520 mg

Sükroz.....240 mg

Yardımcı maddeler için 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 (ince barsağın bir bölümünü) ve/veya asendan kolonu (kalın bağırsağın bir bölümünü) etkileyen hafif ve orta şiddette akut Crohn hastalığında,
- Kollajenöz kolit

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Önerilen günlük doz, BUDENOFALK®'ın (3 mg budesonid içeren kapsül) yemeklerden yarım saat önce üç kez (sabah, öğlen ve akşam) birer kapsül alınmasıdır.

Tedavi süresi yaklaşık olarak 8 haftadır.

Genellikle, tam istenilen etkiye 2-4 haftadan sonra ulaşılır.

BUDENOFALK® tedavisi hemen kesilmemeli, gittikçe azalan dozlarla sonlandırılmalıdır. İlk hafta doz günde 2 kapsüle (sabah 1, akşam 1), ikinci hafta günde bir kapsüle (sabah) düşürülmeli ve sonra kesilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

Kapsüller yemeklerden önce, bol miktarda sıvı ile (örneğin bir bardak su) çiğnmeden yutulmalıdır.

Yutma sıkıntısı olan hastalar kapsülleri açıp, enterik kaplı pelletlerin tamamını bol miktarda suyla alabilirler. BUDENOFALK®'ın etkisi bu şekilde azalmaz.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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:**

Çocuklarda çok fazla deneyim olmadığı için kullanılmamalıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir öneri bilinmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Budesonid veya preparatın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Barsakların; bakteri, mantar, amip veya virüslere bağlı lokal enfeksiyonlarında,
- Hepatik siroz ve portal hipertansiyon belirtilerinde (primer biliyer sirozun geç evresinde) kullanılmamalıdır.

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

Budesonid tedavisi geleneksel oral steroid tedavisine göre daha düşük steroid düzeyine yol açar. Bu nedenle, başka steroid tedavisinden bu tedaviye geçildiğinde sistemik steroid düzeyi değişiklikleri ile ilgili belirtiler görülebilir.

Tüberküloz, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, peptik ülser (gastrik veya duodenal), glokom, katarakt, ailede diyabet ve glokom öyküsü olan hastaların tedavisi sırasında yakın tıbbi izlem gereklidir.

Enfeksiyonlar:

İnflamatuvar yanıtın ve immün sistemin baskılanması enfeksiyona yatkınlığı ve enfeksiyon şiddetlerini artırır. Sepsis ve tüberküloz gibi atipik ve şiddetli enfeksiyonlar maskelenebilir ya da saptanmadan ileri evreye ulaşabilir.

Suçiçeği, immün yanıtı yetersiz olan hastalarda daha ağır bir seyir izleyebilir veya ölümcül olabilir. Hastalığı geçirmemiş kişiler; suçiçeği ya da zonalı (herpes zosterli) hastalarla temastan korunmalıdır. Eğer maruz kalırlarsa, derhal tıbbi müdahaleye başvurmalarıdır.

Suçiçeği pasif immünizasyonda kullanılan immunoglobulin, suçiçeğine maruz kalma durumuna karşın sistemik kortikosteroid ilaçları almış ya da bunları önceki 3 ay içinde kullanmış, bağışıklığı olmayan hastalar için endikedir. İmmünizasyon suçiçeğine maruz kalındığı andan itibaren 10 gün içinde verilmelidir. Suçiçeği doğrulandıysa, bu hastalık acil ve özel tedavi gerektirir.

Olası kızamık enfeksiyonunda da önlemler alınmalıdır.

Aşılar:

İmmün yanıtı bozuk kişilerde canlı aşılar kullanılmamalıdır. Diğer aşılarla (cansız aşılar) verilen antikor yanıtı azalabilir.

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).

Sistemik glukokortikoidler ile görülen yan etkiler belirtilenden daha yüksek bir dozda meydana gelebilir.

BUDENOFALK®, her bir kapsülde 0,70 mmol (240 mg) sükröz içerir. Nadir kalımsal 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 kalımsal 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.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Östrojen ya da oral kontraseptif alan kadınlarda kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarının ve etkilerinin arttığı bildirilmiştir. Bu etkileşim düşük doz oral kontraseptiflerle birlikte görülmez.

Simetidin ve budesonidin birlikte uygulanımı, budesonidin plazma seviyelerinde klinik açıdan anlamlı olmayan bir miktar yükselmeye neden olabilir. Omeprazol ile birlikte uygulanımı budesonidin farmakokinetiğini değiştirmez.

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.

Farmakodinamik etkileşimler:

- Kardiyak glikozidler: Potasyum eksikliği glikozidin etkisini potansiyalize edebilir.
- Salüretikler: Potasyum atılımı artabilir.

Farmakokinetik etkileşimler:

- Sitokrom P450 3A (CYP3A)

CYP3A inhibitörleri: Ketokonazol, ritonavir, troleandromisin, eritromisin, siklosporin, greyfurt suyu: Kortikosteroid etkisini artırabilir.

CYP3A indükleyen ilaçlar: Karbamazepin ve rifampisin intestinal mukozadaki budesonidin sistemik ve lokal düzeyini azaltabilir.

Budesonid dozunun ayarlanması gerekebilir.

CYP3A maddeleri: Etinilestradiol budesonid metabolizmasının yarışmacı maddelerindedir. CYP3A için yarışmacı maddenin afinitesi daha güçlüyse, budesonid plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Budesonidin CYP3A ile bağlanma afinitesi daha fazlaysa, yarışmacı maddenin plazma seviyeleri artabilir. Bu gibi durumlarda, budesonidin dozu veya yarışmacı maddenin dozu ayar gerektirebilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Budnofalk®'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.

Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda öncelikle gebelik ihtimali dışlanmalı, daha sonra BUDENOFALK® tedavisine başlanmalı ve uygun kontrasepsiyon tedavi sırasında uygulanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

BUDENOFALK® gerekli olmadıkça (fötüs üzerindeki potansiyel yararları potansiyel risklerinden üstün gelmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

## **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® emizirme döneminde kullanılmamalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Hayvanlarda üreme bozukluklarına neden olmuştur.

## **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.

BUDENOFALK®'ın rapor edilen yan etkileri şunlardır; Aşağıda verilen, çok seyrek görülen yan etkilerin bir kısmı, uzun süreli kullanım sonrasında gözlenmiştir.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Bağışıklık yanıtının oluşumuna engel olur (örneğin enfeksiyon riskini artırır).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Çok seyrek: Bacaklarda ödem, Cushing sendromu

Bilinmiyor: Cushing sendromu, ay dede yüzü, trunkal obezite, azalmış glukoz toleransı, diyabet, ödem oluşumu ile sodyum birikimi, potasyum atılımı artışı, adrenal korteksin inaktivite ve/veya atrofi, çocuklarda büyüme geriliği, seks hormon salgılamasında bozukluk (örneğin; amenore, hirsütizm, empotans).

### **Psikiyatrik hastalıkları:**

Bilinmiyor: Depresyon, iritabilite, öfori.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Psödo tümör serebri, kimi zaman ergenlerde optik disk şişmesi.

**Göz hastalıkları:**

Bilinmiyor: Glokom, katarakt

**Vasküler hastalıkları:**

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

**Gastrointestinal hastalıkları:**

Bilinmiyor: Mide şikayetleri, duodenal ülser, pankreatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Bilinmiyor: Alerjik ekzantem, deride damarlanma ve kanama, ekimoz, steroid akne, yara iyileşmesinde gecikme, kontakt dermatit

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Çok seyrek: Yaygın kas ağrısı ve kas zayıflığı, osteoporoz

Bilinmiyor: Kemiğin aseptik nekrozu (femur ve humerus başı)

**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: İntestinal anti-inflamatuvar ilaç  
ATC kodu: A07 EA 06

Crohn hastalığında budesonidin etki mekanizması her yönüyle anlaşılmamıştır. Farmakolojik ve kontrollü klinik çalışmalar, budesonidin etki mekanizmasının temel olarak barsakta 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.

Sistemik glukokortikosteroidlerin eşdeğer etkinlik dozundakinden anlamlı derecede daha az olan BUDENOFALK® (3x3mg budesonid/gün önerilen günlük dozda), plazma kortizol düzeylerinde doza bağlı olarak etki gösterir.

**5.2. Farmakokinetik özellikler****Emilim:**

Sağlıklı gönüllüler ve aç Crohn hastalarında oral biyoyararlanımı yaklaşık % 9 – 13'tür.

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 1-2ng/ml budesoniddir. 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 16α-hidroksiprednisolonun glukokortikoid aktivitesi budesonidinki ile elde edilenin % 1'inden daha azdır.

#### Eliminasyon:

Alındıktan sonra eliminasyon yarı ömrü ortalama 3 – 4 saattir. Budesonidin klerensi yaklaşık 10 L/dakika'dır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığının tipine ve şiddetine bağlı olarak, CYP3A aracılığı ile budesonidin metabolizması azaltılabilir.

Otoimmün hepatiti olan hastalarda gösterildiği gibi, karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda da budesonidin sistemik yararlanımı artabilir. Karaciğer işlevleri düzeldikçe, budesonidin metabolizması da normale döner.

Budesonidin sistemik yararlanımı geç evre primer biliyer sirozu (PBS Evre IV) olan hastalarda erken evredeki hastalara göre (PBS Evre I/II) anlamlı derecede daha yüksektir; tekrarlayan dozlarda (3 x 3 mg budesonid/gün) plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan ortalamadan üç kat daha fazladır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Budesonidin sıçanlarda tekrarlayan oral uygulamasından sonra (insanlardaki dozla kıyaslamalı olarak), lökosit sayılarında bir azalma (özellikle lenfositlerde) ve timüs bezinde bir regresyon gözlenmiştir. Adrenal inaktivenin göstergesi olarak atrofi belirtileri saptanmıştır. Meme bezlerinde süt kanallarının proliferasyonu ve sekretuar aktivitenin artmış olduğu gözlenmiştir. Uzun bir çalışma (104 haftalık) sonucunda, hematokrit, hemoglobin ve eritrosit sayısı dişi sıçanlarda azalmıştır. Aynı doz grubunda nötrofil sayısında artışa ve lenfositler, eozinofiller ve normositlerde azalmaya eğilim gözlenmiştir. Lenfositlerin sayıları yalnızca erkek sıçanlarda immün süpresan etki ile belirgin olarak azalmıştır. Bu hayvanlarda aynı zamanda alkalin fosfataz seviyelerinde hafif artış gözlenmiştir.

Köpeklerde sıkışmış hücre hacminde azalmalar gözlenmiştir. Alkalin fosfataz ve alanin aminotransferaz konsantrasyonları artmıştır. Adrenal korteks ve lenfatik sistemde atrofi gözlenmiştir. Miyokard miktarında ve karaciğerin glikojen miktarında artma saptanmıştır (karaciğer büyümüştür).

#### Mutajenite:

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

#### Karsinojenite:

104 hafta boyunca budesonid verilen erkek sıçanlar kontrol hayvanlarıyla kıyaslandığında bazofilik hepatik odak oluşum insidansında hafif artış gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda primer hepatosellüler neoplazma (0.025 ve 0.05 mg/kg/gün), astrositoma (erkek sıçanlarda 0.05mg/kg/gün) ve meme tümörü (dişi sıçanlarda 0.05mg/kg/gün) insidansı belirgin olarak artmıştır. Karaciğer tümörleri, büyük olasılıkla karaciğer üzerindeki artmış metabolik yük ve anabolik etkilere bağlı olarak ortaya çıkar. Sonuçlar, muhtemelen glukokortikoid reseptörlerinin dahil olduğu bir etki sınıfının bulunduğunu göstermektedir.

#### Üreme üzerine toksik etki (Reproduksiyon):

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, glukokortikoidler çeşitli türlerde teratojenik etkilere (yarık damak, iskelet bozuklukları) neden olmuştur. Bu özelliklerin klinik ile olan ilişkisi bu zamana kadar bilinmemektedir. Kemirgenlerde, budesonidin subkütanöz uygulamaları diğer glukokortikoidlerle daha önceden bilinen değişiklikleri meydana getirmiştir.

Gestasyon süresince sentetik glukokortikoidlerin uygulandığı hayvan çalışmaları, intrauterin büyüme kısıtlılığı riskinin artışına ve kalıcı glukokortikoid reseptör yoğunluğunun ve nörotransmitterlerin döngülerindeki ve davranışlarındaki değişimi gibi yetişkinlerde metabolik bozukluklara ve kardiyovasküler bozukluklara neden olabileceğini göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Nötral pellet (sükroz, mısır nişastası)  
Laktoz monohidrat  
Povidon K 25  
Eudragit L [metakilik asit metil metakrilat kopolimer (1:1)]  
Eudragit S [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  
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**

25<sup>0</sup>C 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.  
Eski Büyükdere Caddesi  
Dilaver Sokak No: 4  
34418 Oto Sanayi – 4. Levent/İstanbul  
Tel: (0212) 316 78 00  
Faks: (0212) 316 78 78

**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:**

10.10.2011