

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

BUDO SAN, 2 mg/dose, espuma rectal

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Budesonida

Cada actuação contém 2,0 mg de budesonida

Excipientes: álcool cetílico e propilenoglicol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Espuma rectal

Aspecto: Espuma cremosa branca ou branco-acinzentada

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da colite ulcerosa em fase aguda, confinada ao recto e ao cólon sigmóide.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Adultos:

Uma actuação de 2 mg de Budesonida por dia.

Crianças:

BUDO SAN espuma rectal não é recomendado em crianças devido à experiência ser limitada neste grupo etário.

Modo de administração:

Via rectal

BUDO SAN espuma rectal pode ser aplicada de manhã ou à noite.

Colocar um aplicador no recipiente pressurizado, agitar cerca de 15 segundos, inverter o recipiente e introduzir o aplicador no recto tão profundamente quanto possível e enquanto for confortável. Note-se que apenas quando a cúpula do actuador está invertida e, tanto quanto possível, na posição vertical é que a dose é medida com exactidão. Para administrar uma dose de BUDO SAN espuma rectal, a cúpula do actuador deve ser pressionada completamente e libertada a pressão lentamente. Após a actuação o aplicador deve ser mantido na posição invertida durante 10-15 segundos antes de ser retirado do recto.

Obtêm-se melhores resultados quando o intestino foi evacuado antes da administração de BUDO SAN espuma rectal.

A duração do tratamento é determinada pelo médico assistente. Um episódio na fase aguda geralmente regride após 6 a 8 semanas. Após deste período não deve ser administrado BUDO SAN espuma rectal.

#### 4.3 Contra-indicações

BUDO SAN espuma rectal não deve ser usado em caso de:

- hipersensibilidade a budesonida ou a quaisquer dos excipientes.
- infecções locais do intestino (bactérias, fungos, amibas, vírus)
- cirrose hepática e sinais de hipertensão portal por ex. último estadio da cirrose biliar primária.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com BUDO SAN espuma rectal produz um nível sistémico de corticóide muito reduzido, comparativamente à terapêutica com corticóides orais convencionais. A transferência de um doente de outra terapêutica corticóide pode produzir efeitos relacionados com a alteração do nível sistémico de corticóides.

É necessário um seguimento médico especial dos doentes que sofrem de tuberculose, hipertensão, diabetes mellitus, osteoporose, úlcera péptica (úlceras gástrica ou duodenal), glaucoma, cataratas, que apresentem antecedentes familiares de diabetes e antecedentes familiares de glaucoma.

Crianças:

Devido à limitada experiência, não deve ser aplicado BUDO SAN espuma rectal em crianças.

Infecções:

A inibição da resposta inflamatória e do sistema imunitário, aumentam a susceptibilidade às infecções e a sua gravidade. As manifestações clínicas podem ser frequentemente infecções atípicas e graves tais como sépsis e tuberculose, que podem estar mascaradas e atingirem um estadio avançado antes do seu diagnóstico.

É necessário cuidado especial caso ocorra varicela, dado que esta doença pode ser grave ou fatal em doentes imunodeprimidos. Os doentes sem história prévia de varicela, devem ser alertados para evitar o contacto com doentes com varicela ou zona (herpes zoster) e, no caso de exposição, devem contactar imediatamente o médico. A imunização passiva com imunoglobulinas de varicela-zoster está indicada em todos os doentes não-imunes que tenham sido potencialmente infectados, a fazer tratamento ou que tenham sido tratados até 3 meses antes com corticóides sistémicos. A imunização deve ser administrada durante um período de 10 dias após exposição à varicela. Caso se confirme o diagnóstico de varicela, a doença requer tratamento urgente administrado por especialistas.

Também devem ser tomadas precauções relativamente a uma eventual infecção por sarampo.

#### Vacinas:

Não devem ser administradas vacinas vivas a pessoas com insuficiência na resposta imunológica. A produção de anticorpos após a administração de outras vacinas (vacinas inactivadas) pode estar diminuída.

Devem ser tomadas precauções em doentes sofrendo de insuficiência hepática ligeira a moderada.

Nos doentes sofrendo de doenças hepáticas graves – como é o caso dos doentes em tratamento com outros glucocorticóides – a eliminação de BUDO SAN espuma rectal será reduzida e aumentada a sua biodisponibilidade sistémica, portanto estes doentes devem ser excluídos do tratamento com budesonida.

BUDO SAN espuma rectal pode inibir a resposta do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical, reduzindo a resposta ao stress. Um tratamento suplementar com glucocorticóides sistémicos deve, por isso, ser considerado quando o doente é sujeito a cirurgia ou é exposto a outras situações de stress.

O tratamento concomitante com cetoconazol ou outros inibidores do CYP3A devem ser evitados porque a inibição da biotransformação oxidativa de budesonida pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos de budesonida (ver secção 4.5.).

Também deve ser tido em consideração que os efeitos adversos semelhantes aos glucocorticóides sistémicos podem ocorrer com doses superiores às recomendadas (ver secção 4.8).

O álcool cetílico pode causar irritação local ao nível da pele (por ex. dermatite de contacto).

O propilenoglicol pode causar irritação da pele.

BUDO SAN espuma rectal não contém conservantes.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interacções farmacodinâmicas:

Cardioglicosídeos:

A acção do glicósido pode ser potenciada por deficiência de potássio

Diuréticos:

A excreção de potássio pode ser aumentada.

Interacções farmacocinéticas:

Citocromo P450 3A (CYP3A)

Inibidores do CYP3A tais como cetoconazol, ritanovir, troleandomicina, eritromicina, ciclosporina e sumo de toranja: O efeito corticóide pode ser aumentado.

Indutores do CYP3A tais como carbamazepina e rifampicina podem causar uma redução da actividade quer sistémica quer local de budesonida, na mucosa intestinal. Poderá ser necessário ajustar a dose de budesonida.

Substratos do CYP3A tais como etinilestradiol, são competidores metabólicos de budesonida. Se a afinidade do competidor para o CYP3A se mostrar mais forte, poderá resultar numa concentração plasmática aumentada de budesonida. Se a ligação de budesonida ao CYP3A se mostrar muito forte, poderá resultar numa concentração plasmática do competidor aumentada. Poderá ser necessário ajustar a dose de budesonida ou do competidor.

Foram notificadas concentrações plasmáticas elevadas e aumento no efeito corticóide em mulheres que também tomavam estrogénios ou contraceptivos orais, mas estas evidências não foram observadas com associações de contraceptivos em doses baixas.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados sobre a utilização de BUDO SAN espuma rectal durante a gravidez.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”).

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que o tratamento seja claramente necessário.

Antes de se iniciar o tratamento com BUDO SAN espuma rectal, em mulheres em idade fértil, deve ser excluída uma eventual gravidez e durante o tratamento devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas.

Uma vez que se desconhece, tal como com outros corticóides, o grau de passagem de budesonida para o leite materno, não se deve amamentar durante o tratamento com BUDO SAN espuma rectal.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de BUDO SAN espuma rectal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

Muito frequentes: ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), incluindo notificações isoladas.

Os efeitos indesejáveis foram notificados em 8% dos doentes em ensaios clínicos realizados com BUDO SAN espuma rectal. Os efeitos como ardor ou dor ao nível do recto foram frequentes, enquanto que náuseas, cefaleias, aumento das enzimas hepáticas foram pouco frequentes. Os efeitos adversos observados durante os ensaios clínicos estão detalhados seguidamente:

Infecções e doenças parasitárias

Pouco frequentes: infecções no tracto urinário

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: anemia, aumento da velocidade de sedimentação, leucocitose.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: aumento do apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: isónia

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: cefaleia, vertigem, perturbações ao nível do olfacto

Vasculopatias

Pouco frequentes: hipertensão

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: náusea, dor abdominal, dispepsia, flatulência, parastesia na região abdominal, fissura anal, estomatite aftosa, necessidade urgente de defecar, hemorróidas, sangramento rectal

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes: aumento das transaminases (GOT, GPT), aumento dos parâmetros da colestase (GGT, AP)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: acne, anidrose aumentada

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento da amilase, alteração no cortisol

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: queimadura no recto e dor

Pouco frequentes: astenia, aumento de peso

Ocasionalmente, podem ocorrer efeitos adversos típicos da acção dos glucocorticóides por via sistémica. Estes efeitos adversos dependem da dose, duração do tratamento, tratamento prévio ou concomitante com outros glucocorticóides e da sensibilidade individual.

Doenças do sistema imunitário

Interferência na resposta imunitária (por ex.: aumento do risco de infecções).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Síndrome de Cushing: face de “lua-cheia”, obesidade troncular, diminuição da tolerância à glicose, diabetes mellitus, retenção de sódio com formação de edema, aumento da depleção de potássio, inactivação ou atrofia do cortex supra-renal, atraso no crescimento em crianças, alterações na secreção das hormonas sexuais (por ex.: amenorreia, hirsutismo, impotência).

Perturbações do foro psiquiátrico

Depressão, irritabilidade, euforia

Afecções oculares

Glaucoma, cataratas.

Doenças do sistema nervoso

Pseudotumor cerebral (incluindo edema papilar) em adolescentes

Vasculopatias

Aumento do risco de trombose, vasculite (síndrome de abstinência após terapêutica prolongada)

Doenças gastrointestinais

Perturbações gástricas, úlcera duodenal, pancreatite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Exantema alérgico, estrias cutâneas vermelhas, petéquias, equimose, cicatrização retardada.

Podem ocorrer reacções cutâneas locais tais como dermatite de contacto.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Necrose asséptica do osso (fémur e cabeça do úmero); fraqueza muscular e dor muscular difusa, osteoporose.

Alguns destes efeitos adversos foram notificados após a administração prolongada de budesonida por via oral.

Devido à sua acção local, o risco de ocorrerem efeitos indesejáveis com BUDO SUN espuma rectal é geralmente inferior à verificada com glucocorticóides por via sistémica.

#### 4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem com budesonida. Considerando as propriedades de budesonida na forma de BUDO SAN espuma rectal, é extremamente improvável uma sobredosagem com consequências tóxicas.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.8 - Anti-inflamatórios intestinais  
Código ATC: A07EA06

O mecanismo de acção exacto de budesonida no tratamento da colite ulcerosa/proctosigmóide não é completamente conhecido. Os resultados dos estudos de farmacologia clínica e de outros ensaios clínicos controlados, são uma forte indicação de que o modo de acção de budesonida baseia-se, principalmente, numa acção local ao nível do intestino. Budesonida é um glucocorticosteróide com uma potente acção anti-inflamatória local. Numa dose de 2 mg de budesonida, aplicada rectalmente, budesonida é clinicamente equipotente aos glucocorticóides por via sistémica, praticamente sem inibição ao nível do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical.

As avaliações efectuadas com BUDO SAN espuma rectal nas doses diárias até 4 mg de budesonida não demonstram alterar ao nível do cortisol plasmático.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Aspectos gerais de budesonida:

Absorção:

Após administração oral, a disponibilidade sistémica de budesonida é de cerca de 10%.

Distribuição:

Budesonida possui um volume de distribuição elevado (cerca de 3 L/Kg). A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 85-90%.

Biotransformação:

Budesonida sofre uma extensa biotransformação a nível hepático (aprox. 90%), originando metabolitos com reduzida actividade glucocorticosteróide. A actividade glucocorticosteróide dos metabolitos principais, 6 $\beta$ -hidroxi-budesonida e 16 $\alpha$ -hidroxi-prednisolona – são ambos formados pela via do CYP3A – é inferior a 1% da actividade de budesonida.

#### Excreção:

A semi-vida de eliminação média é aproximadamente de cerca de 3-4 horas. A clearance média de budesonida é de cerca 10-15 L/min.

Grupos especiais de doentes (doentes com disfunção hepática):

Dependendo da natureza e gravidade da doença hepática, o metabolismo de budesonida pela via do CYP3A pode encontrar-se reduzido nestes doentes.

Aspectos específicos de BUDO SUN espuma rectal:

#### Absorção:

As áreas sob a curva concentração-tempo após a administração rectal são superiores às obtidas após administração oral. (controlos históricos). Os picos máximos, da aplicação de BUDO SUN espuma rectal, são obtidos após um tempo médio de 2-3 horas. A acumulação pode ser excluída após aplicações repetidas.

#### Distribuição:

A investigação cintigráfica com BUDO SAN espuma rectal marcada com tecnécio administrada a doentes com colite ulcerosa demonstrou que a espuma se distribui ao longo de todo o sigmóide.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade aguda, sub-aguda e crónica mostraram que os efeitos sistémicos da budesonida, nomeadamente ganho ponderal, atrofia dos tecidos linfóides e do córtex supra-renal, são de gravidade idêntica ou inferior aos observados após a administração de outros corticóides.

#### Mutagenicidade

Budesonida não revelou potencial mutagénico nem clastogénico in vitro e in vivo.

#### Potencial carcinogénico

A administração oral de budesonida a ratos machos, durante 104 semanas, mostrou um aumento da incidência de adenomas hepatocelulares. Estes achados foram relacionados com o efeito promotor dos glucocorticóides em focos pré-neoplásicos hepáticos que ocorrem espontaneamente nos roedores. Este efeito encontra-se descrito para outros glucocorticóides, podendo representar um efeito de classe envolvendo receptores específicos dos glucocorticóides.

#### Toxicidade reprodutiva



Nos estudos realizados em animais, os glucocorticóides, incluindo a budesonida, produziram efeitos teratogénicos incluindo fenda palatina e malformações no esqueleto. A relevância clínica destes achados não se encontra completamente esclarecida.

#### Tolerância local

A aplicação tópica de creme (0,05% de budesonida) em pele intacta e pele lesionada de coelho, não provocou irritação cutânea.

A administração de espuma rectal no cão, duas vezes por dia durante um período de até 4 semanas, não esteve associada à ocorrência de efeitos adversos locais nem sistémicos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol

Água purificada,

Cera emulsificante (Polawax)

Macrogol éter estearílico (Steareth-10)

Álcool cetílico

Ácido cítrico mono-hidratado

Edetato dissódio

Propulsor:

Propano

Butano

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

Após a primeira actuação: 4 semanas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C

Não refrigerar ou congelar

É um recipiente pressurizado, contendo 6,5% da massa do propulsor inflamável. Deve ser mantido afastado da chama ou fonte incandescente, incluindo cigarros. Deve ser protegido da incidência directa da luz solar e não deve ser forçada a sua abertura, perfurar

ou queimar o recipiente vazio. Não vaporizar perto de uma chama ou material incandescente.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de alumínio pressurizado de fecho com válvula doseadora e 14 aplicadores em PVC revestidos com vaselina e parafina líquida para a administração da espuma rectal e 14 sacos plásticos para a eliminação higiénica dos aplicadores.

Apresentações:

Embalagem com 1 recipiente pressurizado contendo, pelo menos, 14 actuações de 1,2 g de espuma rectal.

Embalagem com 2 recipientes pressurizados contendo, pelo menos, 2x14 actuações de 1,2 g de espuma rectal.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dr. Falk Pharma Portugal, Sociedade Unipessoal, Lda.  
Edifício Mar do Oriente  
Alameda dos Oceanos, Lote 1.07.1Y - Fracção 3.2  
1990 - 203 Lisboa

### 8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº.	- Embalagem de 1 recipiente pressurizado + 14 aplicadores:
Registo nº.	- Embalagem de 2 recipientes pressurizados + 2x14 aplicadores

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM  
30-03-2010  
INFARMED