

1.NOME DO MEDICAMENTO

Budenofalk OD 9 mg granulado gastrorresistente

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 9 mg de budesonida.

Excipientes com efeito conhecido: cada saqueta contém 828 mg de sacarose, 36 mg de lactose mono-hidratada e 900 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Granulado gastrorresistente.

Granulado branco a esbranquiçado com cheiro a aroma de limão.

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Indução da remissão em doentes com doença de Crohn ativa ligeira a moderada, afetando o íleon e/ou o cólon ascendente.

Indução da remissão em doentes com colite colagenosa ativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Doença de Crohn e Colite Colagenosa:

Adultos com mais de 18 anos:

A dose diária recomendada é de uma saqueta (contendo grânulos gastrorresistentes com 9 mg de budesonida) uma vez por dia, de manhã, cerca de meia hora antes do pequeno-almoço.

População pediátrica (≤ 18 anos):

Budenofalk OD não deve ser tomado por crianças e adolescentes devido à insuficiente experiência neste grupo etário.

Doentes com compromisso renal:

Não existem recomendações posológicas específicas para doentes com insuficiência renal (ver 5.2).

Doentes com compromisso hepático:

Uma vez que a informação nesta população de doentes é limitada não pode ser estabelecida uma recomendação posológica específica (ver 4.3, 4.4 e 5.2).

Modo de administração:

Via oral.

Deve ser tomado o conteúdo de uma saqueta antes do pequeno-almoço. Os grânulos devem ser colocados na língua e engolidos inteiros, com bastante líquido (por exemplo um copo de água). Os grânulos não devem ser mastigados ou esmagados para evitar a destruição do revestimento gastrorresistente. A desagregação prematura dos grânulos vai afetar a disposição do medicamento de uma forma imprevisível.

A duração do tratamento deve ser limitada a 8 semanas.

O tratamento com Budenofalk OD não deve ser interrompido de forma repentina. No final do tratamento, Budenofalk OD deve ser administrado a intervalos maiores, isto é, em dias alternados durante até 2 semanas. De seguida o tratamento pode ser interrompido.

4.3 Contraindicações

Budenofalk OD não pode ser usado em doentes com:

- hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- cirrose hepática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com Budenofalk OD produz um nível sistémico de esteroides mais baixo que a terapêutica com esteroides orais convencionais. A transferência de outra terapêutica esteroide pode produzir efeitos relacionados com a alteração do nível sistémico dos esteroides. É necessária precaução em doentes com tuberculose, hipertensão, diabetes mellitus, osteoporose, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, que apresentem antecedentes familiares de diabetes, antecedentes familiares de glaucoma ou qualquer outra condição na qual os glucocorticoides possam ter efeitos indesejáveis.

Este medicamento não é adequado para doentes que sofrem de doença de Crohn localizada no trato gastrointestinal superior.

Devido ao facto da substância ativa ter um modo de ação preferencialmente local não são esperados efeitos benéficos nos doentes com sintomas extraintestinais (por ex. nos olhos, pele, articulações).

Podem ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteroides, particularmente quando prescritos em doses elevadas e por períodos prolongados. Estes efeitos podem incluir a síndrome de Cushing, supressão suprarrenal, atraso no crescimento, redução da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e muito raramente um conjunto de efeitos psiquiátricos/comportamentais (ver secção 4.8).

Infeção: A supressão da resposta inflamatória e do sistema imunitário aumentam a suscetibilidade às infeções e a sua gravidade. Deve ser cuidadosamente considerado o risco de deterioração de infeções bacterianas, fúngicas, amebianas e virais durante o tratamento com glucocorticoides. As manifestações clínicas podem frequentemente ser infeções atípicas e graves, tais como septicémia e tuberculose, que podem ser mascaradas e atingir um estadio avançado antes do diagnóstico.

Varicela: deve ser especialmente vigiada a ocorrência de varicela uma vez que esta doença, normalmente minor, pode ser fatal em doentes imunodeprimidos. Os doentes sem história prévia de varicela devem ser alertados para evitar o contacto pessoal com doentes com varicela ou herpes zóster e, no caso de exposição, devem procurar urgentemente aconselhamento médico. Se o doente for uma criança estes conselhos devem ser dados aos pais. A imunização passiva com imunoglobulinas de varicela-zóster está indicada em doentes não-imunes que tenham sido potencialmente infetados, a fazer tratamento ou que tenham sido tratados até 3 meses antes com corticoides 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. Os corticosteroides não devem ser interrompidos e pode ser necessário aumentar a dose.

Sarampo: Os doentes com imunidade comprometida que estejam em contacto com sarampo devem receber imunoglobulina normal o mais rapidamente possível após o contacto.

Vacinas vivas: Não devem ser administradas vacinas vivas a indivíduos que façam terapêutica crónica com corticosteroides. A produção de anticorpos após a administração de outras vacinas pode estar diminuída.

Doentes com distúrbios da função hepática:

Com base na experiência em doentes que sofrem de cirrose biliar em estado avançado (PBC) com cirrose hepática é esperado um aumento da biodisponibilidade sistémica da budesonida em todos os doentes com compromisso grave da função hepática.

No entanto, em doentes com doença hepática sem cirrose biliar, a budesonida em doses diárias de 9 mg foi segura e bem tolerada. Não há evidência de que seja necessária uma recomendação posológica específica para doentes com doenças hepáticas não cirróticas ou com distúrbios apenas ligeiros da função hepática.

Outros:

Os corticosteroides podem causar supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical, reduzindo a resposta ao stress. Quando os doentes são submetidos a cirurgia ou a outras condições de stress, recomenda-se tratamento glucocorticoide sistémico suplementar.

Deve ser evitado o tratamento concomitante com cetoconazol ou outros inibidores CYP3A4 (ver secção 4.5).

Budenofalk OD contém lactose, sacarose e sorbitol. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose ou à frutose, má absorção glucose-galactose, insuficiência em sacarase-isomaltase, deficiência de lactase Lapp ou deficiência congénita de lactase não devem tomar este medicamento.

A administração do medicamento Budenofalk OD pode originar resultados positivos nos testes de doping.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas:

Cardioglicosídeos:

A ação do glicosídeo pode ser potenciada por deficiência de potássio.

Diuréticos:

A excreção de potássio pode ser aumentada.

Interações farmacocinéticas:

Citocromo P450:

- Inibidores do CYP3A4:

Cetoconazol 200 mg uma vez por dia p.o. aumentou as concentrações plasmáticas da budesonida (3 mg dose única) aproximadamente 6 vezes, durante a administração concomitante. Quando o cetoconazol foi administrado 12 horas após a budesonida as concentrações aumentaram aproximadamente 3 vezes. Como não existem dados suficientes para estabelecer recomendações de dose, a associação deve ser evitada.

Outros inibidores potentes do CYP3A4 tais como ritanovir, itraconazol, claritromicina e sumo de toranja podem também causar um acentuado aumento das concentrações plasmáticas de budesonida. Assim, deve ser evitada a ingestão concomitante com budesonida.

- Indutores do CYP3A4:

Compostos como a carbamazepina e rifampicina, que induzem o CYP3A4, podem causar uma redução da exposição sistêmica mas também local da budesonida na mucosa intestinal. Poderá ser necessário ajustar a dose de budesonida (usando, por exemplo, budesonida 3 mg cápsulas).

- Substratos do CYP3A4:

Compostos que são metabolizados pelo CYP3A4 podem competir com a budesonida. Isso pode conduzir a um aumento das concentrações plasmáticas da budesonida se a substância que compete tiver uma maior afinidade para o CYP3A4 ou - se a ligação da budesonida ao CYP3A4 for mais forte - a um aumento das concentrações plasmáticas da substância que compete, podendo ser necessária uma redução/adaptação da dose desta substância.

Foram notificados aumentos das concentrações plasmáticas e aumento dos efeitos dos corticosteroides em mulheres a receberem concomitantemente estrogêneos ou contraceptivos orais, mas o mesmo não foi observado com contraceptivos orais de associação de baixa dose.

A cimetidina nas doses recomendadas em associação com budesonida tem um efeito pequeno mas insignificante na farmacocinética da budesonida. O omeprazol não tem efeito na farmacocinética da budesonida.

Compostos de ligação a esteroides:

Em teoria não se podem excluir interações potenciais com resinas sintéticas que se ligam a esteroides, tais como a colestiramina, e com antiácidos. Quando administrados ao mesmo tempo que Budenofalk OD, estas interações podem resultar numa redução do efeito da budesonida. Assim, estas preparações não devem ser tomadas em simultâneo, devendo ser administradas com intervalos de pelo menos duas horas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve ser evitada a utilização durante a gravidez a menos que existam fortes razões para a terapêutica com Budenofalk OD. Existem poucos dados sobre o desenlace da gravidez após a administração oral de budesonida em seres humanos. Embora os dados sobre a utilização de budesonida inalada num largo número de grávidas expostas não indique a ocorrência de reações adversas, é esperado que a concentração plasmática máxima de budesonida seja superior no tratamento com Budenofalk OD comparativamente com a budesonida inalada. Em animais gestantes a budesonida, como outros glucocorticosteroides, demonstrou causar anomalias no desenvolvimento fetal (ver secção 5.3). Não foi estabelecida a relevância deste facto para o Homem.

Amamentação

A budesonida é excretada no leite humano (estão disponíveis dados de excreção após uso por inalação). No entanto, apenas se antecipam efeitos minor sobre o lactente após a administração de Budenofalk OD em doses terapêuticas. Deve ser tomada uma decisão no sentido de descontinuar/evitar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com budesonida, tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da budesonida na fertilidade humana. Em estudos animais a fertilidade não foi afetada após tratamento com budesonida (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

São usadas as seguintes convenções de frequência na avaliação dos efeitos indesejáveis:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência de acordo com a convenção MedDRA	Reação
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Síndrome de Cushing: por exemplo com face de "lua-cheia", obesidade troncular, redução da tolerância à glucose, diabetes mellitus, hipertensão, retenção de sódio com edema, aumento da excreção de potássio, inatividade ou atrofia do córtex suprarrenal, estrias vermelhas, acne esteroide, distúrbios na secreção de hormonas sexuais (por ex. amenorreia, hirsutismo, impotência)
	Muito raros	Atraso no crescimento em crianças
Afeções oculares	Muito raros	Glaucoma, cataratas
Doenças gastrointestinais	Muito raros	Queixas gástricas, úlcera gastroduodenal, pancreatite, obstipação
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Aumento do risco de infeção
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Frequentes	Dor nos músculos e articulações, fraqueza e espasmos musculares, osteoporose
	Muito raros	Necrose assética do osso (fémur e cabeça do úmero)
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias
	Muito raros	Pseudotumor cerebri incluindo edema papilar em adolescentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, irritabilidade, euforia
	Muito raros	Diversos efeitos psiquiátricos como alterações do comportamento
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Exantema alérgico, petéquias, equimoses, cicatrização retardada, dermatite de contato
Vasculopatias	Muito raros	Aumento do risco de trombose, vasculite

		(síndrome de privação após terapia de longa duração)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito raros	Fadiga, mal-estar

Ocasionalmente podem ocorrer efeitos secundários típicos dos glucocorticosteróides sistémicos. Estes efeitos secundários dependem da dose, da duração do tratamento, do tratamento prévio ou concomitante com outros glucocorticosteróides e da sensibilidade individual.

Os estudos clínicos demonstraram que a frequência dos efeitos secundários associados aos glucocorticosteróides é menor com Budenofalk oral do que com o tratamento oral com doses equivalentes de prednisolona.

Pode ocorrer uma exacerbação ou o reaparecimento de manifestações extraintestinais (principalmente afetando a pele e articulações) quando se faz a substituição de um glucocorticosteroide de ação sistémica para a budesonida de ação local.

Notificação de suspeitas de reações adversas:

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Até à data não são conhecidos casos de sobredosagem com budesonida.

5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.8 – Aparelho digestivo. Anti-inflamatórios intestinais
 Código ATC: A07EA06

O mecanismo de ação exato da budesonida no tratamento das doenças inflamatórias do intestino não é completamente conhecido. Os resultados dos estudos de farmacologia clínica e de ensaios clínicos controlados são uma forte indicação de que o modo de ação de Budenofalk OD se baseia principalmente numa ação local ao nível

do intestino. A budesonida é um glucocorticosteróide com uma potente ação anti-inflamatória local. Com doses clinicamente equivalentes às dos glucocorticosteróides de ação sistêmica, a budesonida origina uma supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical significativamente menor e tem menos impacto nos marcadores inflamatórios.

Budenofalk OD tem uma influência dependente da dose nos níveis plasmáticos de cortisol, a qual é, à dose recomendada de 9 mg de budesonida/dia, significativamente inferior à verificada com doses clinicamente equivalentes de glucocorticosteróides sistêmicos.

Ensaio clínico em doentes com doença de Crohn

Num ensaio aleatorizado, de dupla ocultação, modelo duplo, em doentes com doença de Crohn ligeira a moderada ($200 < \text{CDAI} < 400$), afetando o íleon terminal e/ou o cólon ascendente, a eficácia de 9 mg de budesonida numa dose diária única (9 mg OD) foi comparada ao tratamento com 3 mg de budesonida administrados três vezes ao dia (3 mg TID). O endpoint de eficácia primária foi a proporção de doentes em remissão ($\text{CDAI} < 150$) à semana 8.

Foram incluídos no estudo um total de 471 doentes (conjunto análise completa, FAS), 439 doentes foram incluídos no conjunto análise por protocolo (PP). Não houve diferenças relevantes nas características basais dos dois grupos de tratamento. Na análise confirmatória 71,3% dos doentes estavam em remissão no grupo dos 9 mg OD e 75,1% no grupo 3 mg TID (PP) ($p: 0,01975$), demonstrando que a budesonida 9 mg OD não é inferior à budesonida 3 mg TID.

Não foram notificadas reações adversas graves relacionadas com o medicamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Devido ao revestimento específico de Budenofalk OD existe um atraso de 2-3 horas na absorção. Em voluntários saudáveis em jejum, a média do pico das concentrações plasmáticas de budesonida foi de 2,2 ng/ml cerca de 6 horas após uma dose oral única de 9 mg de budesonida granulado gastrorresistente.

Num estudo com uma dose única com 3 mg de budesonida granulado gastrorresistente verificou-se que a administração concomitante de alimentos pode retardar a libertação dos grânulos do estômago em cerca de 2-3 horas, prolongando o atraso na absorção para cerca de 4-6 horas, sem alterar as taxas de absorção.

Distribuição:

A budesonida apresenta um volume de distribuição elevado (cerca de 3 l/kg). A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 85-90%.

Biotransformação:

A budesonida sofre uma extensa biotransformação a nível hepático (aproximadamente 90%), originando metabolitos com reduzida atividade glucocorticosteróide. A atividade glucocorticosteróide dos metabolitos principais, 6 β -hidroxibudesonida e 16 α -hidroxiprednisolona, é inferior a 1% da atividade da budesonida.

Eliminação:

A semivida de eliminação média é de cerca de 3-4 horas. A biodisponibilidade sistémica em voluntários saudáveis assim como em indivíduos com doenças inflamatórias do intestino em jejum é de cerca de 9-13%. A depuração da budesonida é de cerca de 10-15 l/min.

A eliminação da budesonida pelo rim é nula ou apenas marginal.

Grupos especiais de doentes (doentes hepáticos):

Uma fração relevante da budesonida é metabolizada no fígado. A exposição sistémica à budesonida pode estar aumentada em doentes com distúrbios da função hepática devido a redução na metabolização da budesonida pelo CYP3A4. Isto depende da natureza e gravidade da doença hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade aguda, sub-crónica e crónica com budesonida mostraram atrofia do timo e do córtex suprarrenal e uma redução especialmente dos linfócitos. Estes efeitos são de gravidade idêntica ou inferior aos observados com outros glucocorticosteróides. Como com outros glucocorticosteróides, e dependendo da dose, da duração do tratamento e da doença, estes efeitos esteroides podem também ser relevantes no Homem.

A budesonida não teve efeitos mutagénicos numa série de testes in vitro e in vivo.

Em estudos crónicos no rato, com budesonida, foi observado um aumento ligeiro no número de focos hepáticos basófilos e em estudos de carcinogenicidade foram observados aumentos da incidência de neoplasmas hepatocelulares primários, astrocitomas (em ratos macho) e tumores mamários (em ratos fêmea). Estes tumores são provavelmente devidos a ação no recetor específico dos esteroides, aumento da carga metabólica e efeitos anabólicos no fígado, efeitos que são também conhecidos de outros glucocorticosteróides em estudos no rato e que representam um efeito de classe nestas espécies.

A budesonida não teve efeito sobre a fertilidade em ratos. Em animais gestantes, a budesonida, como outros glucocorticosteróides, demonstrou causar morte fetal e anomalias no desenvolvimento do feto (ninhadas menores, atraso no crescimento intrauterino dos fetos e anomalias do esqueleto). Alguns glucocorticosteróides produziram fenda palatina em animais. Não foi estabelecida a relevância destas observações para o Homem (ver também secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Metacrilato de amónio copolímero, tipo A (Eudragit RL),
Metacrilato de amónio copolímero, tipo B (Eudragit RS),
Ácido cítrico anidro (para ajuste do pH),
Lactose monohidratada,
Aroma de limão,
Estearato de Magnésio,
Copolímero do ácido metacrílico-metilmetacrilato (1:1) (Eudragit L 100),
Copolímero do ácido metacrílico-metilmetacrilato (1:2) (Eudragit S 100),
Povidona K25,

Sucralose,
Esferas de açúcar (consistindo de amido de milho e sacarose),
Sorbitol (E420),
Talco,
Citrato de trietilo,
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de poliéster/alumínio/polietileno.

Apresentações: 15, 20, 30, 50 e 60 saquetas.

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 GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Alemanha
Tel: +49 (0) 761 1514-0

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

Nº de registo: 5354915 – Embalagem de 20 saquetas de Poliéster/Alu/PE

Nº de registo: 5354923 - Embalagem de 60 saquetas de Poliéster/Alu/PE

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

Data da primeira autorização: 19 de janeiro de 2011.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM
06-05-2014
INFARMED