

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Budenofalk 3 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula gastrorresistente contém 3 mg de budesonida.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada: 12 mg por cápsula.

Sacarose: 276 mg por cápsula (sob a forma de esferas de açúcar).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.

Cápsula oblonga, de cor rosa opaco, contendo pellets redondos brancos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da fase aguda da doença de Crohn do íleon terminal e do cólon, e alternativa terapêutica para a doença de Crohn cortico-dependente em doentes que apresentam efeitos secundários induzidos pelos corticoides.

Colite microscópica.

Hepatite autoimune.

O Budenofalk não está indicado em crianças com menos de 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Doença de Crohn (adultos com mais de 18 anos)

A dose diária recomendada é de três cápsulas uma vez por dia, de manhã, ou uma cápsula (doseada a 3 mg de budesonida) três vezes por dia (de manhã, à tarde e à noite,

correspondendo a uma dose diária total de 9 mg de budesonida) se esta alternativa for mais conveniente para o doente.

Colite microscópica (adultos com mais de 18 anos)

Indução da remissão

A dose recomendada é de 3 cápsulas uma vez por dia, de manhã (correspondente a uma dose diária de 9 mg de budesonida).

Manutenção da remissão

A terapêutica de manutenção só deve ser iniciada em doentes em que ocorra recorrência clínica após cessação da terapêutica de indução. Deve utilizar-se a mais baixa dose eficaz. Pode implementar-se um regime posológico de duas cápsulas, uma vez por dia, de manhã (6 mg de budesonida) ou duas cápsulas uma vez por dia, de manhã alternando com uma cápsula por dia, de manhã (correspondente a uma dose diária média de 4,5 mg de budesonida), de acordo com as necessidades individuais do doente. O efeito do tratamento deve ser avaliado regularmente, o mais tardar 12 meses após o seu início, para determinar se é necessário continuar o mesmo.

Hepatite autoimune (adultos com mais de 18 anos)

Indução da remissão:

Para a indução da remissão (isto é, normalização dos parâmetros laboratoriais elevados) a dose diária recomendada é de uma cápsula (contendo 3 mg de budesonida) três vezes por dia (de manhã, à tarde e à noite, correspondendo a uma dose diária total de 9 mg de budesonida).

Manutenção da remissão:

Após atingir a remissão, a dose diária recomendada é de uma cápsula (contendo 3 mg de budesonida) duas vezes por dia (uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite, correspondendo a uma dose diária total de 6 mg de budesonida).

Se as transaminases ALAT e/ou ASAT aumentarem durante o tratamento de manutenção, a dose deve ser aumentada para 3 cápsulas por dia (correspondendo a uma dose diária total de 9 mg de budesonida) conforme descrito na indução da remissão.

Em doentes tolerantes à azatioprina o tratamento de indução e manutenção da remissão com budesonida deve ser associado com azatioprina.

Todas as indicações

Crianças

BUDENOFALK 3 mg não deve ser tomado por crianças com idade inferior a 12 anos, devido à experiência insuficiente e à possibilidade de aumento do risco de supressão suprarrenal neste grupo etário.

Adolescentes:

Não foi ainda estabelecida a segurança e eficácia de BUDENOFALK 3 mg em crianças com idades entre os 12 e os 18 anos. Os dados atualmente disponíveis em adolescentes (12-18 anos) com doença de Crohn ou hepatite autoimune estão descritos nas secções 4.8 e 5.1 ,mas não é possível fazer recomendações de doses.

Modo de administração:

As cápsulas devem ser tomadas cerca de meia hora antes das refeições, sendo deglutidas inteiras com bastante líquido (por ex. um copo de água).

Os doentes com dificuldades de deglutição podem abrir a cápsula e ingerir diretamente o conteúdo com bastante líquido, sem mastigar ou chupar os grânulos (gastro-resistentes). Este procedimento não afeta negativamente a eficácia do BUDENOFALK.

Duração do tratamento

Doença de Crohn e colite microscópica

A duração do tratamento é determinada pelo médico e depende da evolução da doença.

Hepatite autoimune:

Para a indução da remissão deve ser administrada uma dose diária total de 9 mg, até ser alcançada remissão. De seguida, para a manutenção da remissão deve ser administrada uma dose diária total de 6 mg de budesonida. O tratamento de manutenção da remissão na hepatite autoimune deve ser continuado durante, pelo menos 24 meses. O tratamento apenas pode ser interrompido se houver manutenção constante da remissão e não houver sinais de inflamação na biópsia ao fígado.

Interrupção do tratamento

O BUDENOFALK não deve ser interrompido repentinamente, mas ser descontinuado gradualmente (reduzindo as doses). Na primeira semana a dose deve ser reduzida para 2 cápsulas/dia (manhã e noite) e na segunda semana a dose deve ser reduzida para 1 cápsula/dia (manhã). O tratamento poderá ser terminado após a redução indicada.

4.3 Contraindicações

BUDENOFALK não pode ser usado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa 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 produz um nível sistémico de esteroides mais baixo que a terapêutica com glucocorticosteroides orais convencionais. A transferência de outra terapêutica glucocorticosteroide 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 glucocorticosteroides 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 (p. ex., nos olhos, pele, articulações).

Podem ocorrer efeitos sistémicos dos glucocorticosteroides, 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 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 glucocorticosteroides. As manifestações clínicas podem frequentemente ser infeções atípicas e graves, tais como septicémia e tuberculose, que podem ser mascaradas e atingir um estágio 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 um historial prévio 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 varicella 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 glucocorticosteroides sistémicos. A imunização passiva 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 glucocorticosteroides 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

Não devem ser administradas vacinas vivas a indivíduos que façam terapêutica crónica com glucocorticosteroides. 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 primária 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 hepática, 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.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Outros

Os glucocorticosteroides 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 sistémico suplementar com glucocorticosteroides.

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

A administração do medicamento BUDENOFALK 3 mg pode originar resultados positivos nos testes de doping.

Em doentes com hepatite autoimune os níveis séricos das transaminases (ALAT, ASAT) devem ser avaliados a intervalos regulares de forma a adaptar a dose de budesonida adequadamente. Durante o primeiro mês de tratamento os níveis de transaminases devem ser avaliados a cada 2 semanas, e de seguida pelo menos a cada 3 meses.

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sacarose (sob a forma de esferas de açúcar). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. .

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

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistêmicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistêmicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

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 ritonavir, 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.

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 glucocorticosteroides em mulheres a receberem concomitantemente estrogénios ou contraceptivos orais, mas o mesmo não foi observado com contraceptivos orais de associação de baixa dosagem.

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 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.

Dado que a função suprarrenal pode ser suprimida com o tratamento com budesonida, um teste de estimulação para ACTH para diagnosticar insuficiência pituitária pode apresentar falsos resultados (valores baixos).

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. 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 mulheres grávidas expostas não indique a ocorrência de reações adversas, é esperado que a concentração plasmática máxima de budesonida seja superior no tratamento com BUDENOFALK 3 mg cápsulas 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 importância deste facto para o Homem.

Amamentação:

A budesonida é excretada no leite humano (estão disponíveis dados de excreção após o uso por inalação). No entanto, apenas se antecipam efeitos minor no lactente após a administração de BUDENOFALK 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	Reacção adversa
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 (p. ex., amenorreia, hirsutismo, impotência)
	Muito raros	Atraso no crescimento em crianças
Afeções oculares	Raros	Glaucoma, cataratas, visão turva (ver também a secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dispepsia, dor abdominal
	Pouco frequentes	Úlcera duodenal ou gástrica
	Raros	Pancreatite
	Muito raros	Obstipação
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Aumento do risco de infeção
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor nos músculos e articulações, fraqueza e espasmos musculares, osteoporose
	Raros	Osteonecrose
	Frequentes	Cefaleias

Doenças do sistema nervoso	Muito raros	Pseudotumor cerebral incluindo edema papilar em adolescentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, irritabilidade, euforia
	Pouco frequentes	Hiperatividade psicomotora, ansiedade
	Raros	Agressividade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Exantema alérgico, petéquias, cicatrização retardada de feridas, dermatite de contacto
	Raros	Equimoses
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

A maior parte das reações adversas mencionadas neste RCM também pode ser verificada no caso de tratamentos com outros glucocorticosteroides.

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

Os estudos clínicos demonstraram que a frequência dos efeitos secundários associados aos glucocorticosteroides 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.

Efeitos indesejáveis em ensaios clínicos com doentes pediátricos

Doença de Crohn

Em ensaios clínicos com BUDENOFALK 3 mg cápsulas em 82 doentes pediátricos com doença de Crohn os efeitos indesejáveis mais frequentes foram a supressão suprarrenal e cefaleias. Foram também notificados efeitos indesejáveis típicos dos glucocorticosteroides assim como outras reações raras como tonturas, náuseas, vómitos e hiperacusia (ver também secção 5.1).

Hepatite autoimune

Os dados de segurança do subconjunto de um total de 42 doentes pediátricos, num ensaio clínico de hepatite autoimune, revelaram que os efeitos indesejáveis notificados não foram diferentes nem foram mais frequentes comparativamente com a população adulta desse mesmo estudo (ver secção 5.1).

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:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

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 exato mecanismo de ação da budesonida no tratamento das doenças inflamatórias do intestino ainda 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 ação da budesonida se baseia, principalmente, numa ação local ao nível do intestino. A budesonida é um glucocorticoide com uma potente ação anti-inflamatória local. Nas doses recomendadas, clinicamente equivalentes às doses dos corticoides sistémicos, a budesonida causa uma significativamente menor inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e com um efeito menos pronunciado nos marcadores de inflamação.

O BUDENOFALK mostra um efeito dependente da dose nos níveis de cortisol plasmáticos. Com a dosagem recomendada de 3 x 3mg de budesonida/dia, este efeito é significativamente menos pronunciado do que o de doses efetivas clinicamente equivalentes de um glucocorticosteroide sistémico.

População adulta

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio clínico em doentes com doença de Crohn

Num ensaio aleatorizado, de dupla ocultação, "double-dummy" 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 com o tratamento com 3 mg de budesonida administrados três vezes ao dia (3 mg TID).

O endpoint de eficácia primário foi a proporção de doentes em remissão ($\text{CDAI} < 150$) na semana 8.

Um total de 471 doentes foram incluídos no estudo (conjunto de análise completa, FAS), 439 doentes foram incluídos no conjunto de análise por protocolo (PP). Não houve diferenças relevantes nas características basais em ambos os grupos de tratamento. Na análise de confirmação 71,3% dos doentes estavam em remissão no grupo de 9 mg OD e 75,1% no grupo de 3 mg TID (PP) ($p:0,01975$) demonstrando a não inferioridade de 9 mg de budesonida OD relativamente a 3 mg de budesonida TID.

Não foram notificados efeitos adversos graves relacionados com o medicamento.

Ensaio clínico em doentes com hepatite autoimune

Num ensaio multicêntrico, aleatório, de dupla ocultação, prospetivo, 207 doentes com hepatite autoimune (HAI) sem cirrose, foram tratados com doses diárias iniciais de 9 mg de budesonida ($n=102$) durante até 6 meses, ou 40 mg/dia de prednisona (titulada a 10 mg/dia, $n=105$). Após remissão bioquímica a dose de budesonida foi reduzida para 6 mg/dia. Os doentes também receberam 1-2 mg/kg/dia de azatioprina ao longo do estudo. O endpoint primário composto foi a remissão bioquímica completa (isto é, níveis séricos normais de aspartato e alanina-aminotransferase) sem ocorrência de efeitos secundários pré-definidos específicos dos esteroides aos 6 meses. Este endpoint primário foi alcançado em 47% dos doentes no grupo da budesonida e 18% dos doentes no grupo da prednisona ($p < 0,001$).

Relativamente às variáveis de eficácia secundárias, aos 6 meses, ocorreu remissão bioquímica completa em 60% e 39% dos doentes do grupo da budesonida e do grupo da prednisona, respetivamente ($p=0,001$). 72% e 47% dos doentes do grupo da budesonida e do grupo da prednisona, respetivamente, não desenvolveram efeitos secundários específicos dos esteroides ($p < 0,001$). A redução média das concentrações de IgG e γ -globulina e a redução da taxa de doentes com elevadas concentrações de IgG e γ -globulina não apresentou qualquer diferença entre os grupos de tratamento.

Foi oferecida a todos os doentes a possibilidade de participarem num ensaio aberto, de follow-up do tratamento, de 6 meses adicionais, após a fase controlada de dupla ocultação. Um total de 176 doentes prosseguiram para esta fase aberta e receberam 6 mg/dia de budesonida, associada a 1-2 mg/kg/dia de azatioprina. As taxas de doentes

com remissão bioquímica e taxas de doentes com resposta completa (não estatisticamente significativa) foram ainda superiores no grupo original da budesonida (taxa de resposta completa de 60% e remissão bioquímica de 68,2% no final da fase aberta) que no grupo original da prednisona (taxa de resposta completa de 49% e remissão bioquímica de 50,6% no final da fase aberta).

Estudos clínicos na indução da remissão na colite colagenosa

Avaliou-se a eficácia e segurança da budesonida na indução da remissão na colite colagenosa em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, prospetivos, em dupla ocultação (DO), controlados com placebo, em doentes com colite colagenosa ativa. Num estudo, 30 doentes foram aleatorizados para um tratamento com 9 mg de budesonida por dia, 25 doentes para um tratamento com 3 g de messalazina por dia, e 37 para o placebo. A variável primária da eficácia foi a taxa de doentes em remissão clínica, definida com ≤ 3 fezes por dia. Oitenta por cento (80%) dos doentes tratados com budesonida, 44% dos doentes tratados com messalazina e 59,5% dos doentes no grupo do placebo atingiram o parâmetro de avaliação primário (budesonida vs. placebo: $p = 0,072$). De acordo com outra definição recentemente validada de remissão clínica, tendo em conta também a consistência das fezes, i.e. uma média de < 3 fezes por dia e uma média de < 1 feze líquida por dia, nos últimos 7 dias antes da última administração do fármaco em estudo, 80% dos doentes no grupo da budesonida, 32,0% dos doentes no grupo da messalazina e 37,8% dos doentes no grupo do placebo atingiram a remissão (budesonida vs. placebo: $p < 0,0006$). A budesonida foi segura e bem tolerada. Nenhum dos acontecimentos adversos no grupo da budesonida foi considerado com estando relacionado com o fármaco.

Noutro estudo, 14 doentes foram aleatorizados para um tratamento com 9 mg de budesonida por dia e 14 foram aleatorizados para o placebo. A variável primária da eficácia foi a resposta clínica definida com uma descida para $\leq 50\%$ da atividade da doença no início do estudo, com a atividade da doença clínica definida como o número de fezes durante os últimos 7 dias. Cinquenta e sete virgula um por cento (57,1%) dos doentes no grupo da budesonida e 21,4% no grupo do placebo atingiram uma resposta clínica ($p = 0,05$). A budesonida foi segura e bem tolerada. Não ocorreram reações adversas medicamentosas graves no grupo da budesonida.

Estudo clínico na manutenção da remissão na colite colagenosa

Avaliou-se a eficácia e segurança clínicas da budesonida na manutenção da remissão na colite colagenosa num estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação (DO), em doentes com colite colagenosa quiescente.

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica durante mais de 52 semanas. A remissão foi definida como uma média de < 3 fezes/dia, daí uma média de < 1 feze líquida/dia durante a semana antes da visita final e sem qualquer recaída durante o decorrer de 1 ano. A recaída foi definida como uma média ≥ 3 fezes/dia, daí uma média de ≥ 1 feze líquida/dia durante a semana anterior.

Noventa e dois (92) doentes foram aleatorizados para tratamento na fase em DO (44 budesonida, 48 placebo) e tomaram pelo menos uma dose da medicação em estudo (conjunto de análise completo, FAS). A posologia foi de 6 mg de budesonida/dia alternados com 3 mg de budesonida/dia (correspondente a uma dose diária média de

4,5 mg de budesonida). Na análise final, houve significativamente mais doentes no grupo da budesonida (61,4%) em comparação com os doentes no grupo do placebo (16,7%) que atingiram o parâmetro de avaliação primário, demonstrando a superioridade da budesonida em relação ao placebo ($p < 0,001$).

Estudo clínico na indução da remissão na colite linfocítica

Avaliou-se a eficácia e segurança clínicas da budesonida na indução da remissão na colite linfocítica num estudo multicêntrico, aleatorizado, prospetivo, em dupla ocultação (DO), controlado com placebo, em dupla simulação, em doentes com colite linfocítica ativa.

O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de remissão clínica, definida como um máximo de 21 fezes, daí não mais de 6 fezes líquidas nos últimos 7 dias antes da última visita.

Foram aleatorizados 57 doentes (cada 19 doentes no grupo da budesonida, no grupo da messalazina e no grupo do placebo) e tomaram, pelo menos, uma dose de medicação em estudo (budesonida: 9 mg OD; messalazina: 3 g OD). A duração do tratamento foi de 8 semanas.

Na análise confirmatória, houve um número significativamente maior de doentes no grupo da budesonida (78,9%) em comparação com os doentes no grupo do placebo (42,1%) que atingiram o parâmetro de avaliação primário, demonstrando a superioridade da budesonida em relação ao placebo ($p = 0,010$). Sessenta e três virgula dois por cento (63,2%) dos doentes no grupo da messalazina atingiram a remissão ($p = 0,097$).

População pediátrica

Ensaio clínico na doença de Crohn

Dois ensaios controlados, aleatórios, com BUDENOFALK 3 mg cápsulas incluíram doentes na faixa etária dos 8 aos 19 anos com doença de Crohn ativa ligeira a moderada (PCDAI [Índice de atividade da DC pediátrica] 12,5-40), com inflamação do íleon, íleon-cólon ou cólon isolado.

Num dos ensaios um total de 33 doentes foram tratados com 9 mg de budesonida (3 mg t.i.d.) diários, durante 8 semanas, seguidos de 6 mg de budesonida diários durante a semana 9 e 3 mg de budesonida diários na semana 10, ou com prednisona (40 mg/dia durante duas semanas, reduzido a zero à taxa de 5 mg/semana). A remissão (PCDAI ≤ 10) foi alcançada em 9/19 (47,3%) dos doentes do grupo da budesonida (todos nas semanas 4 e 12) e 8/14 (57,1%, na semana 4) e 7/14 (50%, na semana 12) dos doentes do grupo da prednisona.

Um segundo ensaio incluindo 70 crianças com doença de Crohn, comparou dois esquemas posológicos de budesonida: os doentes do Grupo 1 foram tratados durante 7 semanas com 9 mg/dia de budesonida (3 mg t.i.d.), seguidos de 6 mg/dia de budesonida (3 mg b.i.d) por mais 3 semanas. No Grupo 2 os doentes foram tratados durante 4 semanas com 12 mg/dia de budesonida (3 mg t.i.d. e 3 mg o.d.) e de seguida, por cada uma de 3 semanas, com 9 mg/dia de budesonida (3 mg t.i.d.) e 6 mg/dia de budesonida (3 mg b.i.d.), respetivamente. A redução média do PCDAI na semana 7 foi definida

como o parâmetro primário de eficácia. Ocorreu uma redução relevante do PCDAI em ambos os grupos de tratamento. A redução foi mais pronunciada no grupo 2 mas a diferença entre os grupos não alcançou significado estatístico (n.s.). Parâmetros secundários de eficácia: foi observada melhoria (definida como uma redução do PCDAI ≥ 10 pontos) em 51,4% dos doentes do grupo 1 e 74,3% dos doentes do grupo 2 (n.s.); foi observada remissão (PCDAI $\leq 12,5$) em 42,9% dos doentes do primeiro grupo versus 65,7% dos do segundo grupo (n.s.).

Ensaio clínico na hepatite autoimune

Foi estudada a segurança e eficácia da budesonida em 46 doentes pediátricos (11 do sexo masculino e 35 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 9 e os 18 anos, como subconjunto dos doentes do estudo descrito acima. 19 doentes pediátricos foram tratados com budesonida e 27 receberam o controlo ativo (prednisona) para indução da remissão com uma dose diária de 9 mg de budesonida. Após 6 meses neste estudo, 42 doentes pediátricos continuaram por mais 6 meses um ensaio aberto de follow up do tratamento com budesonida.

A taxa de indivíduos que responderam de forma completa (definida como resposta bioquímica, isto é, normalização das transaminases hepáticas (ASAT, ALT) e ausência de efeitos secundários específicos dos esteroides) em doentes com idade ≤ 18 anos foi consideravelmente mais baixa, comparativamente com a observada em doentes adultos. Não se observaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento. Após o tratamento de follow up com budesonida por mais 6 meses, a taxa de doentes pediátricos que apresentaram uma resposta completa era ainda ligeiramente inferior comparativamente com os doentes adultos, mas a diferença entre os dois grupos era muito menor. Não houve diferença significativa na taxa de doentes que apresentaram uma resposta completa entre os que haviam sido originalmente tratados com prednisona e os tratados continuamente com budesonida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Devido ao revestimento especial dos grânulos contidos nas cápsulas de BUDENOFALK, a absorção é retardada em 2-3 horas. Após a toma única de 1 cápsula, antes da refeição, as concentrações plasmáticas máximas de budesonida são em média 1-2 ng/ml e foram observadas cerca de 5 horas após a administração, quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes com doença de Crohn. A libertação do princípio ativo é máxima no íleum terminal e cego, as principais regiões inflamadas na doença de Crohn.

Nos doentes com ileostoma, a libertação da budesonida do BUDENOFALK é comparável à dos indivíduos saudáveis ou dos doentes com doença de Crohn. Nos doentes com ileostoma, aproximadamente 30-40% da budesonida libertada foi detetada na região do ileostoma, o que mostra que uma considerável quantidade de budesonida é transportada até ao cólon.

A ingestão simultânea de alimentos pode causar um atraso do trânsito gastro-intestinal em cerca de 2-3 horas. Nestas circunstâncias a absorção sofre também um atraso, de 4-6 horas. Estes factos não estão associados a nenhuma alteração da taxa 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 (aprox. 90%), originando metabolitos com reduzida atividade corticoide. Comparativamente com a budesonida, a atividade corticoide dos metabolitos predominantes - 6b-hidroxi-budesonida e 16a-hidroxi-prednisolona – é inferior a 1%.

Excreção:

A semivida de eliminação terminal média é aproximadamente 3-4 horas. A biodisponibilidade por via oral é cerca de 9% a 13%, nos indivíduos saudáveis e nos doentes com doença de Crohn, em jejum. A clearance da budesonida é de aproximadamente 10-15 l/min.

Grupos especiais de doentes

Doentes com disfunção hepática:

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

Doentes pediátricos

A farmacocinética da budesonida foi avaliada em 12 doentes pediátricos com doença de Crohn (idades: 5 a 15 anos). Após administração de doses múltiplas de budesonida (3x3 mg de budesonida durante 1 semana) a AUC média da budesonida durante o intervalo de administração foi de cerca de 7 ng.h/ml e a Cmax. de cerca de 2 ng/ml. A distribuição da budesonida oral (3 mg, dose única) em doentes pediátricos foi semelhante à verificada em adultos.

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 foram de gravidade idêntica ou inferior aos observados com outros glucocorticoides. Como com outros glucocorticoides 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 (ratos macho) e tumores mamários (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 glucocorticoides em estudos no rato e que representam um efeito de classe.

A budesonida não teve efeito sobre a fertilidade em ratos- Em animais gestantes a budesonida, como outros glucocorticoides, 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

Conteúdo da cápsula:

Esferas de açúcar

Lactose mono-hidratada

Povidona K 25

Eudragit L 100

Copolímero do ácido metacrílico-metilmetacrilato (1:2)

Metacrilato de amónio copolímero, tipo B

Metacrilato de amónio copolímero, tipo A

Talco

Citrato de trietilo

Cápsula:

Eritrosina (E127)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Laurilsulfato de sódio

Gelatina

Água

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Al/PVC/PVDC, acondicionados em embalagens contendo 20 ou 60 cápsulas gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dr. Falk Pharma Portugal, Sociedade Unipessoal, Lda.
Rua do Mar Vermelho, nº 2, fração 3.2
1990-152 Lisboa
Portugal

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

N.º de registo: 3159985 - 20 cápsulas gastrorresistentes, 3 mg, blister de Al/PVC/PVDC.

N.º de registo: 3160082 - 60 cápsulas gastrorresistentes, 3 mg, blister de Al/PVC/PVDC

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

Data da primeira autorização: 30 de março de 2000

Data da última renovação: 30 de março de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de março de 2024.