



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BUDESONIDE DOC 3 mg capsule rigide a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 3 mg di budesonide.

#### Eccipienti con effetto noto

Ogni capsula da 3 mg contiene circa 258 mg di saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato.

Capsule di gelatina di circa 19 mm, corpo opaco grigio chiaro e la testa opaca di colore arancio.

Le capsule sono riempite con pellet di colore da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Morbo di Crohn di grado da lieve a moderato dell'ileo e del colon ascendente.

Colite microscopica attiva.

Trattamento del mantenimento della colite microscopica grave, recidivante. Vedere anche paragrafo 4.2.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per i pazienti con difficoltà di deglutizione, la capsula può essere aperta e il contenuto ingerito mescolandolo con un cucchiaino di purea di mele. Il contenuto della capsula non deve essere rotto in pezzi o masticato.

#### Posologia

##### *Adulti*

La dose deve essere aggiustata in accordo allo stato della malattia.

##### *Morbo di Crohn*

La dose giornaliera raccomandata nel morbo di Crohn di grado da lieve a moderato è di 9 mg (equivalenti a 3 capsule a rilascio modificato) una volta giorno per 8 settimane.

La piena efficacia si raggiunge di solito entro 2-4 settimane. Le capsule a rilascio modificato devono essere assunte al mattino. Le capsule devono essere deglutite intere.

La dose raccomandata per la remissione della malattia è di 6 mg (equivalenti a 2 capsule a rilascio modificato) al giorno. L'uso a lungo termine non è raccomandato.

Quando si sostituisce il prednisolone nei pazienti dipendenti da steroidi, è raccomandata la dose di 6 mg al giorno.

Quando si inizia il trattamento con BUDESONIDE DOC, la dose di prednisolone deve essere ridotta.

##### *Colite microscopica*

Induzione della remissione: la dose raccomandata nella malattia in fase attiva è di 9 mg (equivalenti a 3 capsule a rilascio modificato) una volta al giorno per 8 settimane.

Mantenimento della remissione nei pazienti con colite microscopica: il mantenimento della terapia di remissione deve essere usato solo nei pazienti che hanno già avuto una recidiva dopo la sospensione della terapia di induzione. La dose raccomandata è di 2 capsule al giorno (cioè 6 mg di budesonide) assunte come dose singola al mattino.

Deve essere usata la dose minima efficace. Il trattamento deve essere regolarmente valutato per verificare se sia necessario continuarlo.

L'interruzione del trattamento deve avvenire gradualmente diminuendo la dose.

Le capsule a rilascio modificato devono essere assunte al mattino.

#### *Anziani*

Posologia come per gli adulti. L'esperienza nel trattamento degli anziani con budesonide è limitata.

#### *Popolazione pediatrica*

Bambini di età  $\geq$  8 anni, con peso corporeo superiore a 25 kg: la dose raccomandata per il Morbo di Crohn di grado da lieve a moderato in fase attiva è di 9 mg (equivalenti a 3 capsule a rilascio modificato) al giorno per 8 settimane. La piena efficacia si raggiunge di solito entro 2-4 settimane. Le capsule a rilascio modificato devono essere assunte al mattino, vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Non c'è esperienza per quanto riguarda trattamenti superiori alle 12 settimane.

#### *Pazienti con malattie del fegato*

La compromissione epatica aumenta la disponibilità sistemica di budesonide.

Nei pazienti che siano soggetti ad un intervento chirurgico, con febbre o in caso di situazioni stressanti, potrebbe essere necessario aumentare la dose oppure è raccomandato un trattamento supplementare con glucocorticoidi per via sistemica. Le persone con il diabete possono avere bisogno di aumentare la loro dose di insulina.

Il trattamento non deve essere interrotto all'improvviso ma sospeso gradualmente (riduzione graduale della dose), vedere paragrafo 4.4.

### **4.3 Controindicazioni**

Iipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Possono manifestarsi effetti indesiderati tipici dei corticosteroidi sistemici. I possibili effetti sistemici includono il glaucoma.

È richiesta cautela nei pazienti con infezioni, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi, ulcera peptica, glaucoma o cataratta o con una storia familiare di diabete o glaucoma o qualsiasi altra condizione dato che l'uso dei corticosteroidi può avere effetti avversi.

I pazienti che passino da una terapia con corticosteroidi più elevati per via sistemica a BUDESONIDE DOC possono sviluppare soppressione surrenale.

Varicella e morbillo possono peggiorare nei pazienti che assumono glucocorticosteroidi orali. Occorre pertanto prestare particolare attenzione all'esposizione nei pazienti che non hanno avuto o che non hanno protezione contro queste malattie. Può essere indicato un trattamento con VZIG (immunoglobuline per la varicella zoster) o IVIG (concentrato di immunoglobuline per via endovenosa). In caso si sviluppi varicella, può essere intrapresa una terapia antivirale.

La dose deve essere ridotta gradualmente perché la produzione di ACTH del paziente può essere ridotta a seguito di un trattamento prolungato con BUDESONIDE DOC. Alcuni pazienti possono sentirsi poco bene durante la sospensione con, per esempio, dolore a muscoli e articolazioni. Si può sospettare un effetto steroideo generalmente insufficiente se, in casi rari, si manifestano sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi, può essere richiesto un aumento temporaneo della dose sistemica del glucocorticoide.

Quando BUDESONIDE DOC sostituisce un trattamento steroideo per via sistemica, possono talvolta riemergere allergie come riniti ed eczema che prima erano controllate con il trattamento per via sistemica.

Budesonide può ridurre la risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress. Nei casi in cui ci sia un intervento chirurgico o altre condizioni di stress, è raccomandata l'aggiunta di un glucocorticoide per via sistemica.

La compromissione epatica influisce sull'eliminazione dei corticosteroidi, portando ad una ridotta velocità di eliminazione e ad un aumento dell'esposizione sistemica. Tenere in considerazione la possibilità di effetti indesiderati sistemici.

Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dal CYP3A4. È previsto che il trattamento concomitante con gli inibitori del CYP3A4, inclusi ketoconazolo o medicinali contenenti cobicistat, aumenti il rischio di reazioni avverse sistemiche. La combinazione deve essere evitata a meno che i benefici siano superiori ai rischi di effetti indesiderati da corticosteroidi sistemici e, in tal caso, i pazienti devono essere monitorati per i suddetti effetti collaterali dei corticosteroidi sistemici. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra i due trattamenti deve essere il più lungo possibile e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di budesonide (vedere anche paragrafo 4.5).

Dopo un consumo elevato di succo di pompelmo (che inibisce l'attività CYP3A4 soprattutto a livello della mucosa intestinale) l'esposizione sistemica a budesonide somministrato per via orale aumenta di circa due volte. Come per altri farmaci metabolizzati principalmente attraverso il CYP3A4, l'assunzione regolare di pompelmo o del suo succo deve

essere evitata in concomitanza con la somministrazione di budesonide (altri succhi come il succo d'arancia o di mela non inibiscono il CYP3A4). Vedere anche paragrafo 4.5.

Con l'uso a lungo termine di alte dosi di BUDESONIDE DOC possono verificarsi effetti glucocorticoidi sistemici quali ipercorticismismo e soppressione surrenalica.

L'esperienza nell'uso di budesonide o altri glucocorticoidi nelle ricadute del morbo di Crohn dopo un trattamento prolungato è limitata.

Non ci sono studi di comparazione diretta di efficacia/effetti indesiderati tra il trattamento a lungo termine con budesonide rispetto al trattamento intermittente con glucocorticoidi.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente presenta sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause di tali sintomi. Questi possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### Popolazione pediatrica

Cautela quando si trattano individui in fase di crescita. Il controllo della crescita dell'altezza è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

#### Saccarosio

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Omeprazolo alle dosi raccomandate non influenza la farmacocinetica di budesonide somministrato per via orale, mentre cimetidina ha una debole influenza clinicamente irrilevante.

Il metabolismo di budesonide è prevalentemente mediato dal CYP3A4.

Gli inibitori di questo enzima, per esempio ketoconazolo, itraconazolo ed inibitori delle HIV-proteasi possono di conseguenza aumentare di diverse volte l'esposizione sistemica a budesonide, vedere paragrafo 4.4. Dal momento che non ci sono dati disponibili per supportare una raccomandazione sul dosaggio, l'associazione deve essere evitata. Se ciò non fosse possibile, bisogna far trascorrere il più lungo intervallo di tempo possibile tra i due trattamenti e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di budesonide.

È improbabile che budesonide inibisca il metabolismo di altri medicinali tramite il CYP3A4, dato che budesonide ha una bassa affinità per questo enzima.

Il trattamento concomitante con induttori del CYP3A4, come la carbamazepina, può ridurre l'esposizione alla budesonide e questo può richiedere un aumento del dosaggio.

Nelle donne che assumono anche estrogeni o contraccettivi orali sono stati osservati livelli plasmatici elevati e un aumento degli effetti dei corticosteroidi, ma nessuno di tali effetti è stato osservato in caso di uso concomitante di budesonide e contraccettivi orali a basso dosaggio.

Poiché la funzione delle ghiandole surrenali può essere inibita, un test di stimolazione con ACTH per diagnosticare un'eventuale insufficienza ipofisaria può fornire risultati falsati (valori bassi).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

La somministrazione di budesonide, come di altri corticosteroidi, nell'animale gravido è associata ad anomalie dello sviluppo fetale. La rilevanza di tali osservazioni nell'uomo non è stata stabilita. Come per altri medicinali, la somministrazione di budesonide durante la gravidanza richiede che i benefici per la madre siano valutati rispetto ai rischi per il feto.

#### *Allattamento*

Budesonide viene escreta nel latte materno.

Il trattamento con budesonide per via inalatoria (200 o 400 microgrammi due volte al giorno) nelle donne asmatiche in allattamento determina un'esposizione sistemica trascurabile a budesonide nei lattanti allattati al seno.

In uno studio di farmacocinetica, la dose giornaliera stimata per il lattante era pari allo 0,3% della dose giornaliera assunta dalla madre per entrambi i livelli di dosaggio, e la media delle concentrazioni plasmatiche nei lattanti è stata stimata essere di 1/600 delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presupponendo una completa

biodisponibilità orale per il lattante. Le concentrazioni di budesonide nei campioni di plasma dei lattanti sono sempre risultate al di sotto del limite di quantificazione.

Sulla base dei dati ottenuti con l'impiego di budesonide per via inalatoria e il fatto che budesonide mostra proprietà farmacocinetiche lineari entro gli intervalli di dosaggio terapeutici dopo somministrazione per via inalatoria, orale e rettale, alle dosi terapeutiche di budesonide, si prevede che l'esposizione del neonato allattato al seno sia bassa.

Questi dati supportano l'utilizzo continuativo di budesonide, per somministrazione orale e rettale, durante l'allattamento al seno.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BUDESONIDE DOC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con budesonide sono elencati nella tabella sottostante.

Le seguenti definizioni si riferiscono alla frequenza degli effetti indesiderati: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| SOC   | Comune   | Non comune                         | Raro  | Molto raro             |
|---|--|------------------------------------|---|------------------------|
| Disturbi del sistema immunitario                                  |  |                                    |   | reazione anafilattica  |
| Patologie endocrine   | manifestazioni cushingoidi   |                                    |   | ritardo della crescita |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                       | ipokaliemia  |                                    |   |                        |
| Disturbi psichiatrici   | modifiche del comportamento quali nervosismo, insonnia, sbalzi d'umore e depressione | ansia                              | aggressività  |                        |
| Patologie del sistema nervoso                                     |  | tremore, iperattività psicomotoria |   |                        |
| Patologie dell'occhio   |  |                                    | glaucoma, cataratta compresa cataratta sub capsulare, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) |                        |
| Patologie cardiache   | palpitazioni   |                                    |   |                        |
| Patologie gastrointestinali                                       | dispepsia  |                                    |   |                        |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   | reazioni cutanee (orticaria, esantema)   |                                    | ecchimosi   |                        |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | crampi muscolari   |                                    |   |                        |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella             | disturbi mestruali   |                                    |   |                        |

La maggior parte degli eventi avversi citati in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può essere attesa anche con altri trattamenti a base di glucocorticoidi.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Si possono verificare effetti tipici dei glucocorticosteroidi sistemici (manifestazioni cushingoidi e ritardo nella crescita). Tali effetti collaterali dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento, dall'assunzione precedente e/o concomitante di glucocorticosteroidi e dalla sensibilità individuale.

Studi clinici hanno mostrato che la frequenza delle reazioni avverse correlate ai glucocorticosteroidi è inferiore (pari alla metà circa) con budesonide rispetto a quanto riscontrato con prednisolone alle stesse dosi terapeutiche.

#### Popolazione pediatrica

La terapia sistemica e inalatoria con corticosteroidi, incluso BUDESONIDE DOC, può portare ad una riduzione della crescita nei bambini. Non sono stati condotti studi a lungo termine nei bambini trattati con budesonide. Sulla base dei dati disponibili da studi a breve termine (vedere paragrafo 5.1), il profilo di sicurezza complessivo di budesonide nei pazienti pediatrici è coerente con il profilo di sicurezza negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

I casi di tossicità acuta o di morte conseguenti ad un sovradosaggio di glucocorticosteroidi sono rari.

Anche a dosi molto elevate è improbabile che un sovradosaggio acuto determini effetti tossici di rilevanza clinica. Non è disponibile un antidoto specifico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: glucocorticosteroidi per uso topico. Codice ATC: A07EA06.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento del morbo di Crohn non è completamente chiaro. Sembra che l'attività antiinfiammatoria come l'inibizione del rilascio dei mediatori dell'infiammazione e della risposta infiammatoria mediata dalle citochine, sia importante.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I dati clinici indicano che budesonide ha una forte attività infiammatoria locale. Rispetto a prednisolone 40 mg, budesonide ha un'equivalente frequenza clinica di remissione nei pazienti con malattia di grado da lieve a moderato (punteggio CDAI <450), ma alle dosi raccomandate ha un effetto significativamente inferiore sull'asse ipotalamo-ipofisurrene (sia sul cortisolo plasmatico al mattino sia sul cortisolo plasmatico e urinario nelle 24 ore) e sui marker sistemici dell'infiammazione, sulla glicemia e sulla fosfatasi alcalina plasmatica.

I test sull'ACTH hanno mostrato un effetto significativamente ridotto sulla funzione surrenalica alla dose raccomandata rispetto al trattamento con prednisolone 40 mg.

In un sottogruppo di analisi di pazienti adulti naive per gli steroidi nei quali la densità ossea è stata monitorata per due anni, il trattamento con budesonide ha mostrato una calcificazione ossea significativamente ridotta rispetto al trattamento con prednisolone. Nei pazienti trattati in precedenza con steroidi, non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi.

La dose stimata di budesonide necessaria per sopprimere le concentrazioni plasmatiche di cortisolo, con lo stesso effetto di 20 mg di prednisolone, è di 29 mg - 3 volte superiore alla dose massima giornaliera di budesonide.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi a lungo termine nei bambini trattati con budesonide. In uno studio condotto per valutare l'effetto di budesonide sulla soppressione sul cortisolo in 8 bambini (range di età 9-14 anni) e 6 adulti, la somministrazione orale di 9 mg di budesonide per 7 giorni ha indotto una soppressione media ( $\pm$  DS) del cortisolo, rispetto ai valori basali, del 64% ( $\pm$  18%) nei bambini e del 50% ( $\pm$  27%) negli adulti. (Studio 08-3044).

Uno studio condotto su bambini affetti da malattia di Crohn di grado da lieve a moderato (CDAI  $\geq$  200) ha confrontato gli effetti di budesonide capsule alla dose di 9 mg una volta al giorno con prednisolone, somministrato a dosi progressivamente ridotte iniziando da 1 mg/kg. 22 pazienti sono stati trattati con budesonide capsule e 26 con il farmaco di confronto prednisolone. Dopo 8 settimane di trattamento, il 70,8% dei pazienti trattati con prednisolone avevano raggiunto l'endpoint (CDAI  $\leq$  150) rispetto al 54,5% di quelli trattati con budesonide. Questa differenza non era statisticamente significativa ( $p = 0,13$ ). Durante lo studio sono state riportate reazioni avverse nel 96% dei pazienti trattati con prednisolone e nel 91% di quelli trattati con budesonide. La natura di questi effetti collaterali era simile nei 2 bracci dello studio, ma l'incidenza degli effetti indesiderati correlati ai glucocorticoidi (come acne e sindrome di Cushing – faccia di luna) è risultata considerevolmente inferiore nei pazienti trattati con budesonide.

Lo studio D9422C0001 era uno studio in aperto, non controllato disegnato per valutare budesonide in 108 pazienti pediatrici (bambini e adolescenti di età compresa tra 5 a 17 anni) con diagnosi di malattia di Crohn dell'ileo e/o del colon ascendente di gravità da lieve a moderata. La durata mediana del trattamento con budesonide è stata di 58 giorni (range: da 5 giorni a 90 giorni). I pazienti sono stati trattati con budesonide per via orale una volta al giorno in base al peso corporeo: i pazienti di peso  $\leq$  25 kg hanno ricevuto 6 mg una volta al giorno per 8 settimane; i pazienti con peso  $>$

25 kg hanno ricevuto 9 mg una volta al giorno per 8 settimane. Durante le 8 settimane di trattamento si è avuta una riduzione media ( $\pm$  DS) del punteggio (PCDAI) da 19,1 ( $\pm$  10,1) a 9,1 ( $\pm$  8,5), indicando un miglioramento dell'attività della malattia; con un miglioramento medio ( $\pm$  DS) del punteggio IMPACT 3 da 132,1 ( $\pm$  18,8) a 140,9 ( $\pm$  16,9). Gli effetti collaterali sono stati osservati con una frequenza e una gravità simili a quelle osservate negli adulti, ed erano per lo più legati al morbo di Crohn, alla pubertà e a possibili effetti indesiderati correlati ai glucocorticosteroidi.

Lo studio D9422C00002 era uno studio in aperto, non comparativo per valutare budesonide 6 mg una volta al giorno come terapia di mantenimento in 50 pazienti pediatriche (bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni) con diagnosi di malattia di Crohn dell'ileo e/o del colon ascendente di gravità da lieve a moderata, in remissione clinica (PCDAI  $\leq$  10). Il trattamento consisteva di una fase di trattamento di mantenimento di 12 settimane con 6 mg una volta al giorno e di una fase di riduzione del dosaggio di 2 settimane a 3 mg una volta al giorno. La durata mediana del trattamento con budesonide è stata di 98,5 giorni (range da 11 giorni a 135 giorni). La maggior parte dei pazienti sono rimasti in fase di remissione clinica, in quanto non ci sono stati cambiamenti rilevanti nei valori medi PCDAI o nei valori IMPACT 3. La media ( $\pm$ DS) per PCDAI era 4,85 (3,62) al basale e 6,89 (8,08) dopo 12 settimane di trattamento di mantenimento con budesonide 6 mg al giorno. Allo stesso tempo, i valori medi IMPACT3 erano rispettivamente 145,62 (12,43) e 146,98 (15,48).

Gli effetti collaterali sono stati osservati con una frequenza e gravità simili a quelle osservate negli adulti, ed erano per lo più legati al morbo di Crohn, alla pubertà e a possibili effetti indesiderati correlati ai glucocorticosteroidi.

#### Colite collagena

Due studi di induzione, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo con sei e otto settimane di trattamento, rispettivamente, hanno esaminato gli effetti clinici ed istologici di budesonide 9 mg al giorno nel trattamento della colite collagena. Nel primo studio, 23 pazienti sono stati randomizzati a budesonide 9 mg al giorno e 22 pazienti a placebo per 6 settimane. La frequenza di remissione clinica era significativamente più alta ( $p < 0,001$ ) nel gruppo budesonide rispetto al gruppo placebo, rispettivamente 86,9% e 13,6%. Il miglioramento istologico è stato osservato in 14 pazienti del gruppo budesonide (60,9%) e in un paziente nel gruppo placebo (4,5%;  $p < 0,001$ ). Nel secondo studio, 10 pazienti sono stati randomizzati a budesonide per 8 settimane (9 mg al giorno per 4 settimane, 6 mg al giorno per 2 settimane e 3 mg al giorno per 2 settimane) e 10 al placebo. Tutti e 10 i pazienti che hanno ricevuto budesonide hanno risposto in maniera clinicamente comparabile con i due pazienti del gruppo placebo ( $p < 0,001$ ).

Due studi in aperto (la fase di induzione degli studi di mantenimento randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) hanno esaminato gli effetti di budesonide, 9 mg al giorno per 6 settimane. Nel primo studio, 46 pazienti (96%) hanno raggiunto la remissione clinica entro 2-30 giorni (media 6,4), con un marcato miglioramento della consistenza delle feci. Nel secondo studio, 34 pazienti (81%) dei 42 che hanno cominciato lo studio erano in remissione clinica (media dei movimenti intestinali: 3 o meno al giorno) alla settimana 6.

#### Colite linfocitaria

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 15 pazienti con colite linfocitaria. Undici soggetti sono trattati con budesonide 9 mg al giorno e quattro pazienti hanno ricevuto il placebo per 8 settimane. Una risposta clinica (definita come un miglioramento minimo del 50% nella frequenza dei movimenti intestinali) è stata osservata nel 25% del gruppo placebo rispetto al 91% del gruppo budesonide ( $p=0,03$ ).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento dopo somministrazione orale di budesonide in polvere micronizzata è rapido e sembra essere completo. Una gran parte del farmaco viene assorbita nell'ileo e nel colon ascendente. Nei pazienti con morbo di Crohn in fase attiva, la biodisponibilità sistemica varia dal 12% al 20% all'inizio del trattamento. La disponibilità sistemica nei soggetti sani è di circa il 9-12%.

I bambini sembrano avere concentrazioni plasmatiche leggermente più alte di budesonide rispetto agli adulti nella dose raccomandata.

### Distribuzione

Budesonide ha un elevato volume di distribuzione (circa 3 l/kg). Il legame alle proteine plasmatiche è in media pari all'85-90%. Nei volontari sani dopo somministrazione di una singola dose orale di 9 mg di budesonide, le concentrazioni plasmatiche massime medie di 5-10 nmol/l sono state osservate dopo 3-5 ore.

### Biotrasformazione

Budesonide subisce una biotrasformazione significativa (circa il 90%) nel fegato in metaboliti dotati di bassa attività glucocorticosteroidica. L'attività glucocorticosteroidica dei metaboliti principali, 6 $\beta$ -idrossibudesonide e 16 $\alpha$ -idrossiprednisolone, è pari a meno dell'1% di quella di budesonide. Il metabolismo di budesonide è primariamente mediato dal CYP3A4, una sottofamiglia del citocromo 450.

### Eliminazione

La velocità di eliminazione è limitata dall'assorbimento. L'emivita plasmatica media è di 4 ore. I metaboliti vengono escreti principalmente per via renale immodificati o in forma coniugata. Nelle urine non compare budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata clearance sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita plasmatica dopo somministrazione endovenosa è pari mediamente a 2-3 ore.

Linearità

La farmacocinetica di budesonide è dose dipendente alle dosi terapeutiche.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio che ha confrontato la farmacocinetica di budesonide in 8 bambini (range 9-14 anni) e 6 adulti, la somministrazione di 9 mg di budesonide per 7 giorni ha determinato un'esposizione sistemica (AUC) del 17% più alta nei bambini rispetto agli adulti e con concentrazioni massime (C<sub>max</sub>) del 50% più alte nei bambini rispetto agli adulti (AUC media ± DS: bambini 41,3 nmol/l ± 21,2; adulti 35,0 nmol/l ± 19,8. C<sub>max</sub> media ± DS: bambini 5,99 nmol/l ± 3,45; adulti 3,97 nmol/l ± 2,11).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati degli studi di tossicità acuta, subacuta e cronica mostrano che gli effetti sistemici di budesonide sono meno gravi o simili rispetto a quelli osservati con altri glucocorticosteroidi, ad esempio diminuzione della crescita ponderale e atrofia dei tessuti linfoidi e della corteccia surrenale.

Budesonide non ha mostrato alcun effetto mutageno o clastogenico, valutato in sei diversi sistemi di test.

Non è stato possibile verificare l'aumento dell'incidenza di gliomi cerebrali in ratti di sesso maschile, osservato in uno studio di carcinogenesi, in uno studio ripetuto nel quale l'incidenza dei gliomi non differiva tra i vari gruppi di trattamento (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetone) e i gruppi di controllo.

Le alterazioni epatiche (neoplasie epatocellulari primarie) rilevate nei ratti di sesso maschile nel primo studio di cancerogenesi sono state nuovamente riscontrate nello studio ripetuto sia con budesonide, sia con altri glucocorticosteroidi di confronto. Tali effetti sono probabilmente correlati ad un effetto recettoriale e quindi rappresentano un effetto della classe terapeutica.

L'esperienza clinica disponibile non indica che budesonide o altri glucocorticosteroidi inducano gliomi cerebrali o neoplasie epatocellulari primarie nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Etilcellulosa  
Copolimero dell'acido metacrilico-etilacrilato  
Acido oleico  
Polisorbato 80  
Sfere di zucchero (amido di mais, saccarosio)  
Talco  
Trietil citrato  
Trigliceridi a media catena

#### Capsula

Ossido di ferro nero E172  
Ossido di ferro rosso E172  
Biossido di titanio E 171  
Gelatina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel flacone originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi HDPE con tappo a vite in PP contenenti silice essiccante in confezioni da 20, 45, 50 o 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici Srl  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

050057013 - 3 mg capsule rigide a rilascio modificato - 20 capsule in flacone HDPE  
050057025 - 3 mg capsule rigide a rilascio modificato - 45 capsule in flacone HDPE  
050057037 - 3 mg capsule rigide a rilascio modificato - 50 capsule in flacone HDPE  
050057049 - 3 mg capsule rigide a rilascio modificato - 100 capsule in flacone HDPE

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Ottobre 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2023