Intesticortmono 9mg granulato gastroresistente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 9 mg di budesonide.

Eccipienti con effetti noti: ogni bustina contiene 828 mg di saccarosio, 36 mg di lattosio monoidrato e 900 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli gastroresistenti

Granuli di colore bianco o bianco-grigiastro e polvere di colore bianco o giallo chiaro con aroma di limone, contenuti in una bustina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Induzione della remissione nei pazienti affetti da Morbo di Crohn di grado lieve o moderato a carico dell'ileo e/o del colon ascendente.

Induzione della remissione nei pazienti affetti da colite microscopica in fase attiva in adulti di età ≥18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Morbo di Crohn e colite microscopica

Adulti di età > 18 anni
La dose quotidiana raccomandata è di una bustina (contenente granuli gastroresistenti con 9 mg di budesonide) una volta al giorno al mattino, circa mezz'ora prima di colazione.

Popolazione pediatrica
Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente non deve essere somministrato nei bambini e negli adolescenti, a causa dell'insufficiente esperienza in questo gruppo d'età.

Pazienti con compromissione renale
Non ci sono raccomandazioni speciali di dosaggio per i pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica:

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Siccome le informazioni sono limitate in questa popolazione di pazienti, non è possibile fornire raccomandazioni specifiche di dosaggio (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale
Il contenuto di una bustina va assunto prima di colazione. I granuli vanno messi sulla lingua e deglutiti interi, con un abbondante quantità di liquidi (es. un bicchier d'acqua). I granuli non vanno masticati o frantumati, per evitare la distruzione del loro rivestimento gastro-resistente. La disintegrazione prematura influenzerebbe la disponibilità del farmaco in maniera imprevedibile.

Durata del trattamento
La durata del trattamento va limitata a 8 settimane.

Conclusione del trattamento
Il trattamento con Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente non deve essere sospeso bruscamente. Alla fine del trattamento, Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente deve essere somministrato a intervalli prolungati, per es. a giorni alterni per un massimo di due settimane. Successivamente, il trattamento può essere interrotto.

4.3 Controindicazioni

Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente non va usato in pazienti con:
- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- cirrosi epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente determina livelli sistemici di steroidi inferiori rispetto alla terapia convenzionale con glucocorticosteroidi somministrati per via orale. Il passaggio da altre terapie con glucocorticosteroidi può causare sintomi correlati al cambiamento dei livelli sistemici di steroidi.

È richiesta cautela nei pazienti affetti da tubercolosi, ipertensione diabete mellito, osteoporosi, ulcera peptica, glaucoma, cataratta, anamnesi familiare di diabete o di glaucoma o qualsiasi altra condizione in cui i glucocorticosteroidi possono dare degli effetti indesiderati.

Questo medicinale non è indicato nei pazienti con Morbo di Crohn a carico del tratto gastrointestinale superiore.

A causa del meccanismo d'azione prevalentemente locale del composto, non ci si può attendere effetti benefici nei pazienti con sintomi extraintestinali (es. a carico degli occhi, della pelle, delle articolazioni).

Possono manifestarsi effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, in particolare in caso di prescrizione a dosi elevate e per periodi prolungati. Tali effetti possono comprendere sindrome di Cushing, soppressione surrenale, ritardo della crescita, ridotta densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e un ampio spettro di effetti psichiatrici/comportamentali (vedere paragrafo 4.8).

<u>Infezioni</u>
La soppressione della risposta infiammatoria e della funzione immunitaria aumenta la suscettibilità alle infezioni e la loro gravità. Il rischio del peggioramento di infezioni batteriche, micotiche, amebiche e virali durante il trattamento con glucocorticosteroidi deve essere accuratamente considerato. Le manifestazioni cliniche sono spesso atipiche e gravi infezioni quali setticemia e

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tubercolosi possono restare nascoste e, quindi, raggiungere uno stadio avanzato prima di essere riconosciute.

Varicella
La varicella risulta particolarmente preoccupante perché questa malattia, che normalmente si annovera tra quelle minori, può rivelarsi fatale per i pazienti immunosoppressi. I pazienti senza una storia definita di varicella vanno avvertiti di evitare lo stretto contatto personale con la varicella e l'herpes zoster e in caso di esposizione devono consultare urgentemente il medico. Se il paziente è un bambino, i genitori devono essere avvertiti di questa precauzione. In caso di pazienti non immuni esposti cui vengono somministrati glucocorticosteroidi sistemici o che li hanno assunti nei tre mesi precedenti, è necessaria un'immunizzazione passiva con immunoglobulina per varicella zoster (VZIG) entro 10 giorni dall'esposizione al virus. Se viene confermata una diagnosi di varicella, la malattia richiede la cura di specialisti e un trattamento urgente. La somministrazione di glucocorticosteroidi non va interrotta e sarà eventualmente necessario un incremento della dose.

Morbillo
I pazienti con immunità compromessa che sono venuti in contatto con il morbillo, devono ricevere normali immunoglobuline il più presto possibile dopo l'esposizione.

Vaccini
I vaccini vivi non vanno somministrati a pazienti con uso cronico di glucocorticosteroidi. La risposta anticorpale ad altri vaccini può risultare ridotta.

Pazienti con disfunzioni epatiche
Sulla base delle esperienze nei pazienti con cirrosi biliare primaria (PBC) in ultimo stadio con cirrosi epatica, bisogna attendersi un aumento della disponibilità sistemica della budesonide in tutti i pazienti con disfunzioni epatiche severe.
Tuttavia, nei pazienti con malattie epatiche senza cirrosi epatica, la budesonide a dosi giornaliere di 9 mg è stata ben tollerata. Non c'è evidenza della necessità di una raccomandazione specifica di dosaggio nei pazienti con malattia epatica senza cirrosi o con lievi disfunzioni epatiche.

Disturbi visivi
Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che 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.

Altri
I glucocorticosteroidi possono causare la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e ridurre la risposta allo stress. Nel caso in cui i pazienti siano soggetti ad interventi chirurgici o ad altri tipi di stress, si raccomanda un trattamento supplementare con glucocorticosteroidi sistemici.

Va evitato il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri inibitori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente contiene lattosio, saccarosio e sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio o al fruttosio, malassorbimento di glucosio/galattosio, insufficienza di saccarosio-isomaltasi, deficit totale di lattasi o deficit congenito di lattasi non devono assumere questo medicinale.

La somministrazione del medicinale, Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente, può causare risultati positivi ai test del doping.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Glicosidi cardiaci
L'azione dei glicosidi può essere potenziata dalla carenza di potassio.

Saluretici
Può aumentare l'escrezione di potassio.

Interazioni farmacocinetiche

Citocromo P450

– *Inibitori di CYP3A4*
  Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

  La somministrazione contemporanea per via orale di 200 mg di ketoconazolo una volta al giorno ha fatto registrare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di budesonide (dose singola da 3 mg) all'incirca di sei volte. Un aumento delle concentrazioni di circa tre volte è stato rilevato in caso di somministrazione di ketoconazolo 12 ore dopo budesonide. Non disponendo di dati sufficienti per fornire raccomandazioni sulla dose, questa combinazione andrebbe evitata.

  È probabile che anche altri potenti inibitori di CYP3A4 come il ritonavir, l'itraconazolo la claritromicina ed il succo di pompelmo, determinino un marcato aumento delle concentrazioni plasmatiche di budesonide. Pertanto va evitata la contemporanea assunzione di budesonide.

– *Induttori di CYP3A4*
  I composti o i medicinali, quali carbamazepina e rifampicina, che inducono CYP3A4, possono ridurre l'esposizione sistemica ma anche quella locale di budesonide nella mucosa dell'intestino. È possibile che sia necessario un aggiustamento della dose di budesonide (utilizzando ad es. budesonide 3 mg capsule).

– *Substrati di CYP3A4*
  I composti o i medicinali che vengono metabolizzati da CYP3A4 possono mettersi in competizione con budesonide. Ciò può causare un incremento della concentrazione di budesonide nel plasma, se la sostanza in competizione ha una maggiore affinità con CYP3A4, oppure, se budesonide si lega più strettamente a CYP3A4, la sostanza in competizione può aumentare nel plasma ed è possibile che sia necessario un aggiustamento/riduzione della dose di questo medicinale.

Elevate concentrazioni plasmatiche ed accresciuti effetti dei glucocorticosteroidi sono stati segnalati nelle pazienti di sesso femminile che assumevano anche estrogeni o contraccettivi orali, ma ciò non è stato osservato con contraccettivi orali di combinazione a dosi ridotte.

In combinazione con budesonide, la cimetidina in dosi raccomandate ha un lieve ma insignificante effetto sulla farmacocinetica di budesonide. L'omeprazolo non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di budesonide.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Composti leganti gli steroidi
Teoricamente, non è possibile escludere potenziali interazioni con resine sintetiche leganti gli steroidi quali la colestiramina e gli antiacidi. Se somministrati contemporaneamente a Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente, tali interazioni possono causare una riduzione dell'effetto della budesonide. Per tale ragione questi composti non vanno assunti contemporaneamente, bensì a distanza di almeno due ore.

Siccome la funzione surrenalica può risultare soppressa in seguito al trattamento con budesonide, il test di stimolazione con ACTH per la diagnosi di insufficienza pituitaria potrebbe dar luogo a risultati falsati (valori bassi).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Deve essere evitata la somministrazione durante la gravidanza, a meno che non vi siano ragioni che esigono la terapia con Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente. Sono disponibili pochi dati sugli esiti di gravidanza dopo somministrazione orale di budesonide nella donna. Sebbene i dati sull'uso di budesonide per via inalatoria in un ampio numero di gravidanze esposte non indichino effetti avversi, la concentrazione massima di budesonide nel plasma si prevede superiore nel trattamento con Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente, rispetto alla budesonide per via inalatoria. Test su animali in stato di gravidanza hanno dimostrato che budesonide, al pari di altri glucocorticosteroidi, è causa di alterazioni dello sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3). Non è stata stabilita la rilevanza di tale dato per gli esseri umani.

Allattamento
La budesonide viene escreta nel latte materno (sono disponibili dati sull'escrezione dopo l'uso inalatorio).
Tuttavia, possono comparire solo effetti minori sul bambino allattato al seno dopo assunzione di Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente nell'intervallo terapeutico. Bisogna decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con budesonide, considerando i benefici dell'allattamento per il bambino e quelli della terapia per la madre.

Fertilità
Non sono disponibili dati riguardanti l'effetto di budesonide sulla fertilità negli esseri umani. La fertilità non è risultata alterata dopo la terapia con budesonide in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nella valutazione degli effetti indesiderati, si usano le seguenti convenzioni di frequenza:

molto comune: (≥ 1/10)
comune: (≥ 1/100 - < 1/10)
non comune: (≥ 1/1.000 - < 1/100)
raro: (≥ 1/10.000 - < 1/1.000)
molto raro: (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza secondo la convenzione MedDRA	Reazione avversa
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Sindrome di Cushing: esempio facies lunare, obesità del tronco, ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, ipertensione, ritenzione di sodio con edema, aumento dell'escrezione di potassio, inattività o atrofia della corteccia surrenale, striae rubrae, acne da steroidi, disturbi della secrezione di ormoni sessuali (es. amenorrea, irsutismo, impotenza)
	Molto raro	Ridotta crescita nei bambini
Patologie dell'occhio	Raro	Glaucoma, cataratta, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, dolore addominale
	Non comune	Ulcera duodenale o gastrica

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza secondo la convenzione MedDRA	Reazione avversa
	Raro	Pancreatite
	Molto raro	Stipsi
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Aumentato rischio di infezioni
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolori muscolari e articolari, debolezza muscolare e contratture, osteoporosi
	Raro	Osteonecrosi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Molto raro	Pseudotumor cerebri, incluso il papilledema negli adolescenti
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, irritabilità, euforia
	Non comune	Iperattività psicomotoria, ansia
	Raro	Aggressività
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Esantema allergico, petecchie, ritardo nella guarigione di ferite, dermatite da contatto
	Raro	Ecchimosi
Patologie vascolari	Molto raro	Aumento del rischio di trombosi, vasculite (sindrome da sospensione dopo una terapia a lungo termine)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto raro	Affaticamento, malessere

La maggior parte degli eventi avversi riportati in questo RCP può comparire anche in seguito al trattamento con altri glucocorticosteroidi.

Occasionalmente si possono presentare eventi avversi tipici per i glucocorticosteroidi sistemici. Questi eventi avversi dipendono dal dosaggio, dalla durata del trattamento, da trattamenti concomitanti o precedenti con altri glucocorticosteroidi e dalla sensibilità individuale.

Studi clinici hanno dimostrato che la frequenza degli eventi avversi associati ai glucocorticosteroidi è più bassa con Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente rispetto al trattamento orale con dosaggi equivalenti di prednisolone.

Un'esacerbazione o la ricomparsa di manifestazioni extraintestinali (che colpiscono in particolare cute ed articolazioni) può manifestarsi nei pazienti in occasione del passaggio dai glucocorticosteroidi ad azione sistemica a budesonide ad azione locale.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Attualmente non sono noti casi di sovradosaggio con budesonide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: glucocorticosteroidi ad azione locale, codice ATC: A07EA06

L'esatto meccanismo d'azione della budesonide nel trattamento dell'infiammazione intestinale non è stato interamente compreso. I dati forniti da studi farmacologici e da studi clinici controllati indicano decisamente che il meccanismo d'azione di Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente è basato fondamentalmente su un'azione locale nell'intestino. La budesonide è un glucocorticosteroide ad elevato effetto antinfiammatorio locale. A dosi clinicamente equivalenti ai glucocorticosteroidi ad azione sistemica, la budesonide causa una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrene significativamente inferiore e presenta un impatto minore sui marcatori dell'infiammazione.

Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente presenta un'influenza dose-dipendente sui livelli plasmatici di cortisolo, che con la dose consigliata di 9 mg di budesonide/die risulta significativamente inferiore rispetto ad una dose con equivalente efficacia clinica di glucocorticosteroidi sistemici.

<u>Efficacia e sicurezza clinica</u>

Morbo di Crohn
In uno studio randomizzato, in doppio cieco, doppio placebo, condotto in pazienti con Morbo di Crohn da lieve-moderata (200 < CDAI < 400) a carico dell'ileo terminale e/o del colon ascendente, è stata confrontata l'efficacia di 9 mg di budesonide in una singola dose giornaliera (9 mg OD) rispetto al trattamento con 3 mg di budesonide tre volte al giorno (3 mg TID).

L'obiettivo primario di efficacia era la proporzione di pazienti in remissione (CDAI < 150) all'ottava settimana. In totale 471 pazienti sono stati inclusi nello studio (full analysis set, FAS), di cui 439 sono stati inseriti nell'analisi per protocollo (PP). Non c'erano differenze rilevanti nelle caratteristiche basali dei due gruppi di trattamento. All'analisi confermatoria, il 71,3% dei pazienti nel gruppo 9 mg OD ed il 75,1% dei pazienti nel gruppo 3 mg TID erano in remissione (PP) (p = 0,01975), dimostrando la non inferiorità del dosaggio di budesonide 9 mg OD rispetto a 3 mg TID.

Non è stato segnalato nessun evento avverso serio correlato al farmaco.

Colite microscopica

<u>Studi clinici sull'induzione della remissione nella colite collagena</u>
L'efficacia e la sicurezza della budesonide per l'induzione della remissione nella colite collagena sono state valutate nel corso di due studi prospettici, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in pazienti affetti da colite collagena in fase attiva.
In uno studio, 30 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 9 mg di budesonide/die, 25 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 3 g di mesalazina/die, e 37 pazienti a ricevere placebo. La variabile primaria di efficacia era la percentuale di pazienti in remissione clinica, definita come ≤3 evacuazioni al giorno. L'80% dei pazienti trattati con budesonide, il 44% dei pazienti trattati con mesalazina e il 59,5% dei pazienti nel gruppo placebo hanno raggiunto l'endpoint primario (budesonide *vs.* placebo = 0,072). Secondo un'altra definizione di remissione clinica (che prende in

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

considerazione anche la consistenza delle feci), espressa come una media di <3 evacuazioni al giorno e una media di <1 evacuazione di feci acquose al giorno nei 7 giorni precedenti l'ultima somministrazione del farmaco in studio, l'80% dei pazienti nel gruppo trattato con budesonide, il 32,0% dei pazienti nel gruppo trattato con mesalazina, e il 37,8% dei pazienti nel gruppo placebo hanno raggiunto la remissione (budesonide *vs.* placebo: p <0,0006). La budesonide è risultata sicura e ben tollerata. Nessuno degli eventi avversi occorsi nel gruppo trattato con budesonide è stato considerato correlato al farmaco.
In un altro studio, 14 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 9 mg di budesonide/die, e 14 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo. La variabile primaria di efficacia era la risposta clinica, definita come una riduzione a ≤50% dell'attività della malattia al basale, laddove per "attività clinica della malattia" si intende il numero di evacuazioni nel corso degli ultimi 7 giorni. Il 57,1% dei pazienti nel gruppo trattato con budesonide e il 21,4% dei pazienti nel gruppo placebo hanno raggiunto una risposta clinica (p = 0,05). La budesonide è risultata sicura e ben tollerata. Nel gruppo trattato con budesonide non si sono verificate gravi reazioni avverse al farmaco.

Studio clinico sull'induzione della remissione nella colite linfocitica
L'efficacia e la sicurezza clinica della budesonide per l'induzione della remissione nella colite linfocitica sono state valutate nel corso di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, doppio placebo e controllato verso placebo, condotto in pazienti affetti da colite linfocitica in fase attiva.
L'endpoint primario era la percentuale di remissione clinica, definita come un massimo di 21 evacuazioni, delle quali non oltre 6 evacuazioni di feci acquose nei 7 giorni precedenti l'ultima visita.
Sono stati randomizzati in totale 57 pazienti (19 pazienti assegnati a ciascun gruppo: budesonide, mesalazina e placebo), ai quali è stata somministrata almeno una dose del farmaco in studio (budesonide: 9 mg OD; mesalazina: 3 g OD). La durata del trattamento è stata pari a 8 settimane. Nell'analisi confermativa, un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con budesonide (78,9%) aveva raggiunto l'endpoint primario rispetto a quelli nel gruppo placebo (42,1%), dimostrando la positività della budesonide rispetto al placebo (p = 0,010). Tra i pazienti nel gruppo trattato con mesalazina, il 63,2% ha raggiunto la remissione clinica (p = 0,097 rispetto al placebo).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Grazie al suo speciale rivestimento, Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente ha un periodo di latenza di 2-3 ore. In volontari sani a digiuno sono state rilevate massime concentrazioni plasmatiche medie di budesonide pari a 2,2 ng/ml dopo circa 6 ore dall'assunzione di una singola dose orale di Intesticortmono 9 mg granulato gastroresistente.

In uno studio con una dose singola di budesonide granuli gastroresistenti da 3 mg, si è visto che l'assunzione concomitante di cibo può ritardare di circa 2-3 ore il rilascio dei granuli dallo stomaco, prolungando il periodo di latenza a circa 4-6 ore, senza alterazione dei tassi di assorbimento.

Distribuzione
Budesonide presenta un elevato volume di distribuzione (circa 3 l/kg). Il legame alle proteine plasmatiche è pari in media all'85-90%.

Biotrasformazione
La budesonide subisce un'ampia biotrasformazione nel fegato (approssimativamente 90%) in metaboliti dotati di bassa attività glucocorticosteroidea. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti maggiori, 6β-idrossibudesonide e 16α-idrossiprednisolone, è pari a meno dell'1% di quella della budesonide.

Eliminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'emivita di eliminazione media è di circa 3-4 ore. La disponibilità sistemica nei volontari sani come pure nei pazienti a digiuno affetti da Morbo di Crohn è pari a circa 9-13%. La clearance della budesonide è di circa 10-15 l/min.

La budesonide viene eliminata dal rene in quantità trascurabili.

Popolazioni specifiche di pazienti (malattie epatiche)

Una rilevante quota di budesonide viene metabolizzata nel fegato. L'esposizione sistemica a budesonide può risultare aumentata nei pazienti con funzione epatica compromessa, a causa della riduzione del metabolismo della budesonide tramite CYP3A4. Ciò dipende dal tipo e della severità della malattia epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici in studi tossicologici acuti, subcronici e cronici condotti con budesonide hanno fatto registrare atrofia del timo e della corteccia surrenale ed una riduzione in particolare dei linfociti. Questi effetti sono risultati meno marcati o di portata pari a quelli osservati con altri glucocorticosteroidi. Come con altri glucocorticosteroidi ed in funzione della dose, della durata e delle malattie, questi effetti steroidei possono avere rilevanza anche per l'uomo.

La budesonide non ha presentato effetti mutageni in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

Un numero leggermente accresciuto di focolai epatici basofili è stato osservato in studi cronici condotti con budesonide sul ratto ed in studi di cancerogenicità è stata osservata una maggiore incidenza di neoplasie epatocellulari primitive, di astrocitomi (nei ratti di sesso maschile) e di tumori mammari (nei ratti di sesso femminile). Questi tumori sono dovuti probabilmente all'azione sul recettore specifico degli steroidi, all'aumentato carico metabolico del fegato e a effetti anabolici, effetti conosciuti anche per altri glucocorticosteroidi e rilevati in studi condotti sul ratto, che perciò rappresentano un effetto di classe.

La budesonide non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto. Negli animali in gestazione, la budesonide, come altri glucocorticosteroidi, ha dimostrato di causare morte fetale e anomalie dello sviluppo fetale (dimensioni minori dei cuccioli, ritardo di crescita intrauterina del feto e anomalie scheletriche). È stato riportato che alcuni glucocorticoidi producono palatoschisi negli animali. La rilevanza di questi dati nell'uomo non è stata ancora stabilita (vedere anche paragrafo 4.6.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio metacrilato copolimero (tipo A) (Eudragit RL)
Ammonio metacrilato copolimero (tipo B) (Eudragit RS)
Acido citrico anidro (per l'aggiustamento del pH)
Lattosio monoidrato
Aroma di limone
Magnesio stearato
Acido metacrilico, metilmetacrilato copolimero (1:1) (Eudragit L 100)
Acido metacrilico, metilmetacrilato copolimero (1:2) (Eudragit S 100)
Povidone K25
Sucralosio
Sfere di zucchero (consistenti di amido di mais e saccarosio)
Sorbitolo (E420)
Talco

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trietilcitrato
Gomma Xantan.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in poliestere/alluminio/polietilene.

Confezioni: 15, 20, 30, 50, 60 bustine. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germania
Tel: +49 (0)761 1514-0

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

044798015 - "9 mg granulato gastroresistente" 15 bustine in pes/al/pe
044798027 - "9 mg granulato gastroresistente" 20 bustine in pes/al/pe
044798039 - "9 mg granulato gastroresistente" 30 bustine in pes/al/pe
044798041 - "9 mg granulato gastroresistente" 50 bustine in pes/al/pe
044798054 - "9 mg granulato gastroresistente" 60 bustine in pes/al/pe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05.12.2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco