

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БУДЕНОФАЛЬК
(BUDENOFALK®)

Склад:

діюча речовина: будесонід

1 тверда капсула з кишковорозчинними гранулами містить 3 мг будесоніду;

допоміжні речовини: цукрові кульки, лактози моногідрат, повідон К 25, метакрилової кислоти метилметакрилату кополімер (1:1) = еудрагіт L 100, метакрилової кислоти метилметакрилату кополімер (1:2) = еудрагіт S 100, кополімер метакрилату амонію тип В = еудрагіт RS, кополімер метакрилату амонію тип А = еудрагіт RL, триетилцитрат, тальк, желатин, титану діоксид (Е 171), еритрозин (Е 127), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Тверді капсули з кишковорозчинними гранулами

Основні фізико-хімічні властивості:

рожеві капсули (розмір 1), що містять білі круглі гранули.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Кортикостероїди місцевої дії. Код АТХ А07Е А06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм дії будесоніду при лікуванні хвороби Крона не з'ясований. Дані клініко-фармакологічного дослідження та інших контрольованих клінічних досліджень чітко свідчать, що механізм дії будесоніду базується здебільшого на місцевій дії в кишечнику. Будесонід є глюкокортикоїдом з високою локальною протизапальною дією. В дозах, клінічно еквівалентних дозам системних глюкокортикоїдів, будесонід спричиняє значно менше пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і має менший вплив на маркери запалення.

Буденофальк виявляє дозозалежний вплив на рівень кортизолу у плазмі, який при рекомендованій дозі 3 x 3 мг будесоніду/день є, вірогідно, нижчим, ніж рівноєфективні дози системних глюкокортикоїдів.

Клінічна ефективність і безпека

Дорослі

Клінічне дослідження у пацієнтів з хворобою Крона

У рандомізованому, подвійному сліпому, з подвійною імітацією дослідженні у хворих з хворобою Крона від легкого до помірного ступеня (200 < CDAI < 400), що впливають на клубову кишку та/або висхідну кишку, ефективність 9 мг будесоніду у вигляді однієї добової дози (9 мг OD) порівнювали з обробкою 3 мг будесоніду даного три рази на день (3 мг TID).

Первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів у ремісії (CDAI < 150) на 8-му тижні.

Всього 471 пацієнтів були включені в дослідження (повний набір аналізу, ФАС), 439 пацієнтів були відповідно до протоколу (PP) набору аналізу. Там не було жодних значимих розходжень у вихідних характеристиках обох груп лікування. У підтвердження аналізу, 71,3% пацієнтів були в ремісії в 9 мг OD групи і 75,1% в 3 мг TID групи (ПП) (P: 0,01975) демонстрували не меншу 9 мг будесоніду OD до 3 мг будесоніду TID.

Не повідомлялося про пов'язані з наркотиками серйозні побічні ефекти.

Діти

Клінічні дослідження аутоімунного гепатиту

Безпека та ефективність будесоніду вивчалася протягом 6 місяців у 46 педіатричних пацієнтів віком від 9 до 18 років. З метою індукції ремісії 19 пацієнтів отримували будесонід (9 мг) і 27 пацієнтів отримували преднізон (початкова доза 40 мг). Потім пацієнти змінили терапію на відкритий прийом будесоніду протягом 6 місяців.

Частка пацієнтів з повною відповіддю (а саме нормалізацією рівня АСТ і АЛТ без стероїдоспецифічних небажаних явищ) була значно меншою в групі пацієнтів ≤ 18 років порівняно з групою дорослих. Однак після подальшого 6-місячного лікування будесонідом відмінності між віковими групами стали значно меншими. Значущих відмінностей між пацієнтами, які спочатку приймали преднізон і будесонід, відносно частки пацієнтів, які досягли повної відповіді, не спостерігалось.

Фармакокінетика.

Загальні властивості будесоніду

Поглинання

Біодоступність при пероральному прийомі як у добровольців, так і у пацієнтів з хворобою Крона натще становить близько 9-13 %.

Розподіл

Будесонід має високий об'єм розподілу (близько 3 л/кг). Зв'язування з білками плазми становить 85-90 %.

Біотрансформація

Будесонід підлягає інтенсивній біотрансформації у печінці (близько 90 %) до метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6 β -гідроксибудесоніду і 16 α -гідроксипреднізолону, які утворюються через CYP3A, становить менше 1 % такої будесоніду.

Виведення

Середній період напіввиведення після перорального прийому становить близько 3-4 годин. Середнє значення кліренсу становить близько 10 л/хв.

Специфічні групи пацієнтів (пацієнти з порушеннями функції печінки)

Залежно від типу і тяжкості захворювання печінки метаболізм будесоніду через CYP3A у цих пацієнтів може бути знижений.

Особливості будесоніду

Поглинання

Завдяки спеціальному кишковорозчинному покриттю гранул, що містяться у твердих капсулах Буденофальку 3 мг, поглинання відбувається з затримкою у 2-3 години. У здорових добровольців, як і у пацієнтів з хворобою Крона, пік рівня концентрації будесоніду у плазмі, який становить 1-2 нг/мл, у середньому спостерігається через 5 годин після прийому 1 капсули Буденофальку 3 мг перед їдою. Максимальне вивільнення відбувається в термінальному відділі клубової і сліпої кишки, основних ділянках запалення при хворобі Крона.

Вивільнення будесоніду з Буденофальку у пацієнтів з ілеостомою є таким же, як у здорових добровольців або пацієнтів із хворобою Крона, і становить 30-40 % вивільненого будесоніду, який знаходиться в ілеостомічному мішку. Це вказує на те, що значна кількість будесоніду з Буденофальку транспортується у нормі до товстої кишки.

Одночасний прийом їжі може затримати прохід шлунково-кишковим трактом приблизно на 2-3 години. У таких випадках лаг-фаза становить близько 6-8 годин, але це не змінює швидкості поглинання.

Специфічні групи пацієнтів (пацієнти з порушеннями функції печінки)

Як було показано для пацієнтів з аутоімунним гепатитом, системна доступність будесоніду може зрости у пацієнтів з порушенням функції печінки. Як тільки покращується функція печінки, нормалізується метаболізм будесоніду.

Системна біодоступність будесоніду є достовірно вищою у пацієнтів з останньою стадією первинного жовчного цирозу (стадія IV ПЖЦ), ніж на ранніх стадіях цього захворювання (стадія I/II ПЖЦ); площа під кривою залежності концентрації у плазмі від часу була в середньому утричі вища після повторного прийому 3 x 3 мг будесоніду на день.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Хвороба Крона легкого або помірного ступеня тяжкості з локалізацією у клубовій кишці (частині тонкого кишечнику) та/або висхідній ободовій кишці (частині товстого кишечнику).
- Колагенозний коліт.
- Аутоімунний гепатит.

Лікування Буденофальком виявляється неефективним для пацієнтів з хворобою Крона, що поширюється на верхню частину шлунково-кишкового тракту.

З огляду на місцеву дію препарату Буденофальк навряд чи буде ефективним при позакишкових симптомах хвороби (екстракишкових), наприклад, таких що проявляються на шкірі, очах або суглобах.

Протипоказання.

Буденофальк не можна застосовувати при:

- підвищеній чутливості до будесоніду або до будь-якого компонента препарату;
- локальних інфекціях кишечника (бактеріальних, грибкових, амебних, вірусних);
- цирозі печінки та ознаках портальної гіпертензії, наприклад, на пізній стадії первинного біліарного цирозу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

- Серцеві глікозиди

Дія глікозидів може потенціюватися дефіцитом калію.

- Салуретики

Екскреція калію може посилюватись.

Фармакокінетичні взаємодії

□ Цитохром P450 3A (CYP3A)

Інгібітори CYP3A такі як кетоконазол, ритонавір, тролеандоміцин, еритроміцин, циклоспорин, грейпфрутовий сік.

Дія кортикостероїду може посилюватись.

Індуктори CYP3A, такі як карбамазепін і римфапіцин, можуть знижувати як системну, так і місцеву дію будесоніду на слизову оболонку кишечника. Дозування будесоніду потребує коригування.

Субстрати CYP3A, такі як етинілестрадіол, конкурують з будесонідом за метаболізм. Якщо спорідненість конкуруючої за CYP3A сполуки вища, це може спричинити підвищення концентрації будесоніду у плазмі крові. Якщо будесонід має більшу зв'язуючу здатність до CYP3A, у плазмі можуть підвищуватися рівні конкуруючих сполук. У таких випадках доза будесоніду або конкуруючої речовини потребує корекції.

У жінок, які приймали естрогени або пероральні контрацептиви, повідомлялося про підвищення концентрацій у плазмі та посилення дії кортикостероїдів. Ці взаємодії не спостерігалися при застосуванні комбінованих низькодозових пероральних контрацептивів.

Одночасне застосування циметидину і будесоніду може спричинити деяке, проте клінічно незначне підвищення рівня будесоніду у плазмі. Застосування омепразолу не впливає на фармакокінетику будесоніду.

Не можна виключити потенційні взаємодії зі стероїдозв'язуючими смолами, такими як колестирамін та антациди. При одночасному прийомі з Буденофальком такі взаємодії можуть призвести до зменшення ефекту будесоніду. Отже, ці препарати потрібно приймати окремо з інтервалом не менше 2 годин.

Особливості застосування.

Лікування Буденофальком призводить до більшого зниження системного рівня стероїдів, ніж звичайна терапія пероральними стероїдами. Перехід з терапії іншими стероїдами може спричинити симптоми, пов'язані зі змінами рівнів системних стероїдів.

Особливо ретельного медичного нагляду потребують пацієнти з одним або кількома з таких захворювань: туберкульоз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, остеопороз, пептична виразка (шлунка або дванадцятипалої кишки), глаукома, катаракта, випадки діабету або глаукоми в сімейному анамнезі.

Можуть виникати системні ефекти кортикостероїдів, особливо у разі призначення препарату у високих дозах і протягом тривалих періодів часу. Подібні ефекти можуть включати синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз, затримку росту, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, катаракту, глаукому і, дуже рідко - широкий спектр психічних/поведінкових розладів.

Інфекції

Пригнічення реакції-відповіді на запалення і пригнічення імунної системи підвищує сприйнятливість до інфекції та тяжкість її протікання. Слід ретельно оцінити ризик обтяження бактеріальних, грибкових, амебних і вірусних інфекцій на тлі лікування глюкокортикоїдами. Клінічні прояви можуть бути атиповими, і серйозні інфекції, такі як сепсис і туберкульоз, можуть маскуватися і досягати розвинутої стадії до того, як вони будуть розпізнані.

Вітряна віспа

На особливу увагу заслуговує вітряна віспа, тому що це захворювання може бути тяжким, а іноді і летальним у пацієнтів з пригніченим імунітетом. Пацієнти, які не хворіли на це захворювання, повинні уникати тісного персонального контакту з хворими на вітряну віспу або оперізуючий лишай (герпес зостер). У разі якщо такий контакт вже виник, пацієнту слід звернутися за терміновою консультацією до лікаря. Аналогічні рекомендації потрібно надати батькам пацієнта-дитини. Неімунізовані пацієнти, які приймають системні кортикостероїди або приймали їх протягом останніх 3 місяців, після контакту з хворим на оперізуючий герпес потребують пасивної імунізації імуноглобуліном до вірусу оперізуючого герпесу (VZIG). Пасивну імунізацію потрібно провести впродовж 10 днів після контакту з вітряною віспою. Якщо вітряна віспа була підтверджена, хвороба вимагає негайного спеціального лікування.

Прийом кортикостероїдів не слід припиняти, може навіть бути потрібне збільшення їх дози.

Кір

У разі контакту з хворим на кір пацієнти з порушеним імунітетом повинні, у разі можливості, отримати ін'єкцію нормального імуноглобуліну якомога раніше після контакту.

Живі вакцини

Пацієнтам, які тривалий час приймають кортикостероїди, не слід вводити живі вакцини. Вироблення антитіл у відповідь на інші вакцини може бути знижена.

Пацієнти з розладами функції печінки

Виходячи з досвіду, отриманого у пацієнтів з первинним біліарним цирозом (ПБЦ) пізньої стадії, з цирозом печінки, слід очікувати підвищеної системної біодоступності будесоніду у всіх пацієнтів з серйозно порушеною функцією печінки.

Однак у пацієнтів з хворобою печінки без цирозу будесонід у денній дозі 9 мг був безпечний і добре переносився. Немає ніяких даних про необхідність особливих рекомендацій з дозувань для пацієнтів з нециротичними захворюваннями печінки або з незначними порушеннями функції печінки.

Інші

Кортикостероїди можуть призвести до пригнічення осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози і пригнічувати реакцію на стрес. Пацієнтам, які піддаються хірургічному втручанню або іншим стресам, рекомендується додаткове системне лікування кортикостероїдами.

Слід уникати супутнього лікування кетоконазолом або іншими інгібіторами СYP3A.

Буденофальк 3 мг містить лактозу і сахарозу.

Препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози або фруктози, недостатністю сахарази-ізомальтази або мальабсорбцією глюкози-галактози, а також з Lapp-лактазною недостатністю або вродженою недостатністю лактази.

Пацієнтам з аутоімунним гепатитом слід регулярно контролювати рівень трансаміназ (АЛТ, АСТ) у сироватці (кожні 2 тижні протягом першого місяця лікування і, як мінімум, через кожні 3 місяці в подальшому) з метою можливої корекції дозування будесоніду.

Прийом препарату Буденофальк 3 мг може призвести до позитивних результатів допінг-тестів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досвіду застосування Буденофальку впродовж вагітності немає. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Буденофальк не можна застосовувати при вагітності, якщо тільки це не є абсолютно необхідним. Жінкам репродуктивного віку перед початком лікування Буденофальком слід виключити можливу вагітність і протягом лікування необхідно застосовувати відповідні контрацептивні засоби.

Невідомо, чи проникає будесонід, як інші глюкокортикоїди, у грудне молоко. Тому впродовж лікування Буденофальком 3 мг слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Буденофальк не впливає на здатність керувати транспортними засобами і роботі з іншими механізмами. Але оскільки можливе виникнення деяких побічних ефектів, потрібно бути уважним та оцінювати свій стан перед тим, як керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Хвороба Крона

Дорослі (старше 18 років):

Рекомендована добова доза становить по 3 капсули 1 раз на день вранці або по 1 капсулі (що містять 3 мг будесоніду) 3 рази на день (вранці, вдень і увечері), якщо це більш зручно для пацієнта.

Колагенозний коліт

Дорослі (старше 18 років):

Рекомендована добова доза становить 3 капсули 1 раз на день вранці перед сніданком (відповідає добовій дозі 9 мг будесоніду).

Аутоімунний гепатит

Дорослі

Індукція ремісії

Для індукції ремісії (тобто для нормалізації підвищеного рівня печінкових ферментів) рекомендована денна доза відповідає 1 твердій капсулі 3 рази на день (вранці, вдень і ввечері, що еквівалентно загальній денній дозі 9 мг будесоніду).

Підтримання ремісії

Після досягнення ремісії рекомендована денна доза відповідає 1 твердій капсулі два рази на день (вранці і ввечері, що еквівалентно загальній денній дозі 6 мг будесоніду). Якщо на тлі цього лікування спостерігається підвищення рівня трансаміназ АЛТ та/або АСТ, дозування слід збільшити до 3 капсул на день, як для індукції ремісії (еквівалентно загальній денній дозі 9 мг будесоніду).

У пацієнтів, які переносять азатиоприн, будесонід слід комбінувати з цим препаратом з метою підтримання ремісії.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Специфічні рекомендації щодо дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю відсутні.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня.

Діти

Через відсутність на сьогодні достатнього досвіду застосування Буденофальку в педіатрії не слід застосовувати цей препарат дітям до 12 років.

Діти від 12 до 18 років

Безпека та ефективність застосування Буденофальку 3 мг дітям-підліткам віком від 12 до 18 років не встановлена. Доступні в даний момент дані, отримані у підлітків (вік 12-18 років) з аутоімунним гепатитом, описані в розділах «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка». Однак рекомендації з дозування відсутні.

Капсули слід приймати перед їдою, ковтаючи їх цілими та запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад склянкою води).

Пацієнти, які мають труднощі з ковтанням капсул, можуть відкрити їх і прийняти лише кишковорозчинні гранули з достатньою кількістю рідини. Це не впливатиме на ефективність Буденофальку.

Тривалість лікування зазвичай становить 8 тижнів.

Як правило, бажаний ефект досягається через 2-4 тижні.

Прийом Буденофальку 3 мг не можна припиняти одразу, а лише поступово знижуючи дозу. Протягом першого тижня дозу слід знизити до двох капсул на добу (вранці та увечері). Протягом другого тижня потрібно приймати лише 1 капсулу вранці. Після цього лікування можна припинити.

Тривалість застосування

Хвороба Крона та колагенозний коліт

Типова тривалість лікування становить 8 тижнів.

Повний ефект зазвичай досягається після 2-4 тижнів прийому.

Аутоімунний гепатит

Після досягнення ремісії лікування аутоімунного гепатиту слід продовжувати протягом як мінімум 24 місяців. Якщо біохімічна ремісія стабільна і на біопсії печінки не виявляється жодних ознак гострого запалення, лікування можна завершити.

Прийом Буденофальку 3 мг не слід припиняти раптово. Препарат необхідно відмінити поступово (повільно знижуючи дозування). Протягом першого тижня дозування потрібно зменшити до 2 твердих капсул на день (по 1 твердій капсулі вранці та ввечері). Протягом другого тижня пацієнт повинен приймати по 1 твердій капсулі на день, тільки вранці. Потім лікування можна припинити.

Передозування.

Дотепер не повідомлялося про випадки передозування Буденофальком. З огляду на властивості Буденофальку 3 мг передозування, яке призводить до токсичного ураження, надзвичайно мало ймовірно.

Побічні реакції.

Оцінка частоти побічних реакцій базується на таких параметрах:

дуже часто: $\geq 1/10$;

часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

нечасто: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

рідко: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;

дуже рідко: $< 1/10000$, включаючи окремі повідомлення.

Були спонтанні повідомлення про нижчезазначені побічні реакції Буденофальку 3 мг.

Дуже рідко, включаючи окремі повідомлення ($< 1/10000$):

- порушення метаболізму: набряк ніг, синдром Кушинга;

- з боку центральної та периферичної нервової системи: псевдопухлина мозку, іноді з набряком оптичного диску у підлітків;

- порушення скелетно-м'язової системи: дифузний м'язовий біль і слабкість, остеопороз.

Деякі з цих побічних реакцій спостерігалися після тривалого застосування.

Іноді можуть спостерігатись побічні ефекти, типові для системних глюкокортикоїдів. Ці побічні реакції залежать від дозування, тривалості лікування, одночасного або попереднього лікування іншими глюкокортикоїдами та від індивідуальної чутливості.

Клінічні дослідження, проведені за участю пацієнтів з хворобою Крона, показали, що частота асоційованих із глюкокортикоїдами побічних ефектів Буденофальку 3 мг становить майже половину від такої, що спостерігається при пероральному прийомі рівноеквівалентних доз преднізолону.

Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин

Алергічна екзантема, червоні стрії, петехії, екхімоз, стероїдне акне, уповільнення загоєння ран, контактний дерматит.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини і кісток

Асептичний некроз кісток (стегнової і голівки плечової кісток).

Порушення зору

Глаукома, катаракта.

Психічні порушення

Депресія, дратівливість, ейфорія, відчуття втоми, слабкість, запаморочення.

Шлунково-кишкові порушення

Дискомфорт у ділянці шлунка, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, панкреатит, запор, блювання, нудота.

Порушення метаболізму

Синдром Кушинга, місяцеподібне обличчя, ожиріння, зниження глюкозотолерантності, цукровий діабет, затримка натрію внаслідок утворення набряків, підвищення екскреції калію, бездіяльність та/або атрофія кори надниркових залоз, затримка росту у дітей, порушення секреції статевих гормонів (наприклад аменорея, гірсутизм, імпотенція).

Судинні порушення

Артеріальна гіпертензія, підвищення ризику тромбозів, васкуліт (синдром відміни після тривалої терапії), головний біль.

Порушення імунної системи

Взаємодія з імунною відповіддю (наприклад збільшення ризику інфекцій).

Побічні реакції в рамках клінічних досліджень у пацієнтів з аутоімунним гепатитом

У рамках клінічних досліджень за участю пацієнтів з аутоімунним гепатитом небажані явища спостерігалися у 57 % зі 102 пацієнтів, які отримували лікування будесонідом (порівняно з 79 % зі 105 пацієнтів, які отримували преднізон). Найбільш частими небажаними ефектами, що спостерігалися у пацієнтів, які приймали будесонід, були зміни шкіри (зокрема акне) [23 % отримуючих лікування], ендокринні розлади, такі як синдром Кушинга [16 % отримуючих лікування], шлунково-кишкові розлади [14 % отримуючих лікування], психічні розлади (переважно, коливання настрою) [14 % отримуючих лікування] і головний біль [12 % отримуючих лікування]. За винятком головного болю, ці небажані явища спостерігалися рідше при прийомі будесоніду, ніж при прийомі преднізону.

Тип і частота небажаних ефектів у підгрупі пацієнтів дитячого віку були порівняно з аналогічними у дорослих пацієнтів (див. також розділ "Фармакодинаміка").

Термін придатності. 3 роки.

Не можна застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Тверді капсули з кишкоровозчинними гранулами по 3 мг; по 50 штук (5 блістерів x 10 капсул) або по 100 штук (10 блістерів x 10 капсул) у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина/Dr. Falk Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лайненвеберштрассе 5, Д-79108 Фрайбург, Німеччина /

Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg, Germany.