

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата **БУДЕНОФАЛЬК**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Буденофальк

Международное непатентованное наименование: будесонид

Лекарственная форма: гранулы кишечнорастворимые

СОСТАВ

1 пакет содержит:

Действующее вещество: будесонид 9 мг;

Вспомогательные вещества (ядро гранул): сахарная крупка (сахароза, крахмал кукурузный), лактозы моногидрат, повидон K25;

Вспомогательные вещества (оболочка гранул): метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер 1:1 (Эудрагит L 100), метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер 1:2 (Эудрагит S 100), метилметакрилата, триметиламмониев метакрилата хлорида и этилакрилата сополимер 2:0,1:1 (аммониево-метакрилата сополимер, тип В, Эудрагит RS), метилметакрилата, триметиламмониев метакрилата хлорида и этилакрилата сополимер 2:0,2:1 (аммониево-метакрилата сополимер, тип А, Эудрагит RL), триэтилцитрат, тальк;

Вспомогательные вещества (ароматическая смесь): камедь ксантановая, сорбитол, лимонная кислота, сукралоза, ароматизатор лимонный, тальк, магния стеарат.

ОПИСАНИЕ

Смесь порошка и гранул округлой формы или гранулы округлой формы от белого до почти белого цвета, с лимонным запахом.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; кишечные противовоспалительные средства; кортикостероиды для местного применения

Код АТХ: A07EA06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамические свойства

Механизм действия

Точный механизм действия будесонида при воспалительных заболеваниях кишечника до конца не выяснен. Данные клинико-фармакологических и контролируемых клинических исследований четко указывают на то, что механизм действия будесонида преимущественно основывается на локальном действии в кишечнике. Будесонид – это глюкокортикостероид с сильным местным противовоспалительным действием. В дозах, клинически равноэффективных для глюкокортикостероидов системного действия, будесонид вызывает значительно меньшее угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и оказывает меньшее влияние на маркеры воспаления.

Препарат Буденофальк оказывает дозозависимое влияние на уровни кортизола в плазме крови, которые при рекомендованной дозе 9 мг будесонида в сутки значительно ниже, чем у клинически эквивалентной эффективной дозы системных глюкокортикостероидов.

Фармакокинетика

Абсорбция

Высвобождение будесонида из гранул начинается через 2–3 часа. После однократного приема натошак 9 мг будесонида максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет 2,2 нг/мл и достигается примерно через 6 часов. Системная биодоступность при приеме натошак составляет 9–13%.

В исследовании с применением однократной дозы 3 мг кишечнорастворимых гранул будесонида было продемонстрировано, что сопутствующий прием пищи может отсрочить высвобождение гранул из желудка примерно на 2–3 часа, удлиняя фазу задержки до 4–6 часов без какого-либо влияния на скорость всасывания.

Распределение

Будесонид обладает большим объемом распределения (около 3 л/кг). Связывание с белками плазмы крови составляет 85–90%.

Метаболизм

Приблизительно 90% будесонида метаболизируется печенью с образованием метаболитов с низкой глюкокортикостероидной активностью. Образующиеся метаболиты (6-β-гидроксибудесонид и 16-α-гидроксипреднизолон) обладают низкой биологической активностью (не более 1% от активности будесонида).

Выведение

Средний период полувыведения будесонида составляет примерно 3–4 часа. Системная биодоступность у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника после приема натощак составляет около 9–13%. Среднее значение клиренса будесонида – 10–15 л/мин. Будесонид выводится почками лишь в ограниченной степени, если выводится вообще.

Особые группы пациентов (пациенты с нарушениями функции печени)

Значимая доля будесонида метаболизируется в печени. В зависимости от типа и тяжести заболевания печени метаболизм будесонида в системе цитохрома CYP3A у таких пациентов может быть снижен.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Индукция ремиссии у пациентов с обострением легкой и среднетяжелой форм болезни Крона с поражением подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки

- Индукция ремиссии у пациентов с активным коллагенозным (коллагеновым) колитом

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к будесониду или другим компонентам препарата, цирроз печени, непереносимость лактозы, фруктозы, галактозы, дефицит сахаразы-изомальтазы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат следует с осторожностью применять при туберкулезе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, остеопорозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глаукоме, катаракте, отягощенном семейном анамнезе по диабету или глаукоме, во время беременности, в период грудного вскармливания, а также при любых других состояниях, при которых применение глюкокортикостероидов может привести к нежелательным эффектам.

Следует тщательно оценить риск ухудшения течения бактериальных, грибковых, амёбных и вирусных инфекций во время лечения глюкокортикостероидами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Во время беременности следует избегать применения препарата Буденофальк, за исключением случаев, когда для этого имеются важные основания. Данные о том, каким был исход беременности у женщин, принимавших будесонид перорально, носят ограниченный характер.

Данные об использовании ингаляционных форм будесонида у большого количества беременных женщин указывают на отсутствие нежелательных эффектов, однако есть основания полагать, что при лечении препаратом Буденофальк максимальная концентрация в плазме крови в сравнении с

ингаляционными формами будет выше. В экспериментах на животных было показано, что будесонид, как и другие глюкокортикостероиды, вызывает аномалии развития плода. В какой мере данное явление касается человека, не установлено.

Было продемонстрировано, что у беременных животных будесонид, подобно другим глюкокортикостероидам, вызывает отклонения в развитии плода, однако значимость этого факта для человека не установлена.

Грудное вскармливание

Будесонид выделяется в материнское молоко (имеются данные об экскреции после ингаляционного использования).

Тем не менее, ожидается, что воздействие на ребенка, получающего молоко после приема матерью препарата Буденофальк в терапевтическом диапазоне, будет незначительным. Решение о том, следует ли прекратить кормление грудью или прекратить либо не начинать терапию будесонидом, следует принимать с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы от терапии будесонидом для женщины.

Фертильность

Данные о влиянии будесонида на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных применение будесонида не оказывало влияния на их фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Взрослые (старше 18 лет)

Рекомендуемая суточная доза: 1 пакет (соответствует 9 мг будесонида) 1 раз в день утром за полчаса до приема пищи.

Гранулы следует поместить на язык и проглотить, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (например, запивая одним стаканом воды).

Гранулы не следует жевать или измельчать во избежание разрушения их кишечнорастворимой оболочки. Преждевременное нарушение покрытия непредсказуемо повлияет на распределение препарата.

Продолжительность курса лечения должна составлять не более 8 недель. Нельзя резко прекращать прием препарата. В конце курса лечения препарат следует принимать с удлиненными интервалами между приемами, например через день в течение 2 недель, после чего лечение может быть прекращено.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении будесонида наблюдались следующие побочные действия, систематизированные по системам органов и частоте встречаемости:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);
- очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные случаи.

Органы и системы	Частота, в соответствии с классификацией MedDRA	Нежелательные явления
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Синдром Иценко-Кушинга, например, лунообразное лицо, абдоминальное ожирение, снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гипертензия, задержка натрия с развитием отеков, повышенная экскреция калия, снижение функции или атрофия коры надпочечников, красные стрии, стероидные акне, расстройство секреции половых гормонов

		(например, аменорея, гирсутизм, импотенция)
	Очень редко	Задержка роста у детей
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Глаукома, катаракта, нечеткость зрения
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Расстройство пищеварения
	Нечасто	Язвы желудка или двенадцатиперстной кишки
	Редко	Панкреатит
	Очень редко	Запор
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Повышенный риск инфекционных заболеваний
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Мышечная и суставная боль, мышечная слабость и мышечные подергивания (сокращения), остеопороз
	Редко	Остеонекроз
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Очень редко	Доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri), в том числе отек диска зрительного нерва у подростков
Нарушения психики	Часто	Депрессия, раздражительность, эйфория
	Нечасто	Психомоторная гиперактивность, тревожность
	Редко	Агрессия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Аллергическая экзантема, петехии, замедление заживления ран, контактный дерматит
	Редко	Экхимозы
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Повышенный риск развития тромбозов, васкулит (синдром

		отмены после длительной терапии)
<i>Общие расстройства</i>	Очень редко	Усталость (утомляемость), общее недомогание

Большинство нежелательных явлений, упомянутых в этой инструкции, присущи и другим глюкокортикостероидам.

Иногда могут возникать нежелательные явления, типичные для системных глюкокортикостероидов. Эти нежелательные явления зависят от дозы, длительности лечения, сопутствующего или предшествующего лечения другими глюкокортикостероидами и индивидуальной чувствительности.

Клинические исследования показали, что частота связанных с глюкокортикостероидами нежелательных явлений на фоне перорального применения препарата Буденофальк была меньше, чем при пероральной терапии эквивалентными дозами преднизолона.

При переводе больных с системных глюкокортикостероидов на будесонид могут усиливаться или возобновиться внекишечные проявления (особенно со стороны кожи и суставов).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки до настоящего времени не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Сердечные гликозиды

Действие сердечных гликозидов может усиливаться из-за дефицита калия.

Диуретики

Может увеличиваться экскреция калия.

Фармакокинетические взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Есть основания полагать, что совместное применение с ингибиторами изофермента CYP3A4, включая препараты, содержащие кобицистат, приведет

к повышению риска системных нежелательных явлений. Одновременного применения таких препаратов следует избегать, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает повышенный риск системных нежелательных явлений глюкокортикостероидов; в этом случае следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет выявления системных нежелательных явлений глюкокортикостероидов.

При одновременном применении кетоконазола 200 мг один раз в день перорально концентрации будесонида в плазме крови (однократная доза 3 мг) повышались примерно в 6 раз. При введении кетоконазола через 12 часов после будесонида концентрации увеличивались примерно в 3 раза. Ввиду того, что имеющихся данных недостаточно для того, чтобы давать рекомендации относительно дозировок, одновременного применения будесонида с кетоконазолом следует избегать.

Другие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как ритонавир, итраконазол, кларитромицин и грейпфрутовый сок, также могут вызвать существенное увеличение концентрации будесонида в плазме крови. В связи с этим их применения одновременно с будесонидом следует избегать.

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4, например, карбамазепин и рифампицин, могут снижать системное, а также местное воздействие будесонида на слизистую оболочку кишечника. В этом случае необходима коррекция дозы будесонида.

Субстраты изофермента CYP3A4

Субстраты изофермента CYP3A4 могут конкурировать с будесонидом. Соединения и лекарственные средства, которые метаболизируют с участием CYP3A4, могут приводить к повышению концентрации будесонида в плазме крови, если конкурирующее вещество обладает большим сродством к CYP3A4, или, если будесонид обладает большим сродством к CYP3A4, то возможно повышение концентрации конкурирующего вещества в плазме

крови, в таких случаях может потребоваться коррекция/снижение дозы такого препарата.

Есть данные о повышенных концентрациях эстрогенов в плазме крови и об усилении эффектов глюкокортикостероидов у женщин, принимавших эстрогены или пероральные контрацептивы в сочетании с будесонидом. Однако этот эффект не наблюдался в случае приема низкодозированных пероральных контрацептивов.

Одновременное назначение циметидина и будесонида может приводить к незначительному повышению уровня будесонида в плазме крови, однако это не имеет клинического значения. Одновременное назначение омепразола не влияет на фармакокинетику будесонида.

Теоретически нельзя исключить взаимодействие с ионообменными смолами, способными связывать стероиды (например, холестирамином), а также антацидами. При одновременном приеме этих препаратов с препаратом Буденофальк в результате взаимодействия может уменьшаться лечебный эффект будесонида. Одновременный прием будесонида с данными препаратами возможен с интервалом не менее двух часов.

Поскольку будесонид может угнетать функцию надпочечников, стимуляционный тест с АКТГ (адренокортикотропным гормоном) для диагностики гипофизарной недостаточности может показывать ложные результаты (низкие значения).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Буденофальк содержит лактозу, сахарозу и сорбитол. Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными состояниями – непереносимостью сахарозы, галактозы или фруктозы, недостаточностью сахаразы-изомальтазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, а также недостаточностью лактазы.

Инфекции

Подавление воспалительного ответа и иммунной функции при приеме препарата повышает склонность к тяжелому течению инфекций. Следует учитывать риск ухудшения течения бактериальных, грибковых, амебных и вирусных инфекций во время лечения препаратом Буденофальк. Часто данные заболевания обладают нетипичной клинической картиной, а такие серьезные инфекции, как сепсис и туберкулез, могут протекать в скрытой форме. Таким образом, на момент их обнаружения они могут достичь поздней стадии.

Ветряная оспа

Особые опасения вызывает ветряная оспа, поскольку это обычно легкое заболевание может привести к летальному исходу у пациентов с подавленным иммунитетом. Пациентам, не переносившим ранее ветряную оспу, следует воздержаться от контактов с больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем, а в случае контакта они должны обратиться за срочной медицинской помощью. Родителям пациентов детского возраста должна быть дана приведенная выше рекомендация. Пассивная иммунизация иммуноглобулином для серотерапии ветряной оспы (VZIG) необходима пациентам с ослабленным иммунитетом, которые получают системные глюкокортикостероиды или применяли их в течение предыдущих 3 месяцев, если они могут заразиться ветряной оспой. Иммунизация должна быть проведена в течение 10 дней после контакта с больным. Если диагноз ветряной оспы (инфицирование вирусом ветряной оспы) подтвержден, пациент должен обратиться к специалисту за срочной медицинской помощью. Прием будесонида прекращать не стоит, может потребоваться увеличение дозы.

Корь

Пациенты с ослабленным иммунитетом при контакте с больным корью должны как можно быстрее получить лечение нормальным иммуноглобулином.

Вакцины

Пациентам, постоянно принимающим будесонид, не следует назначать живые вакцины, в связи с возможным подавлением ответа антител на такие вакцины.

При назначении высоких доз и длительного лечения могут возникать системные эффекты глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга, подавление функции надпочечников, снижение минерализации костей, катаракту, глаукому и разнообразные психические нарушения (см. раздел «Побочное действие»).

Препарат Буденофальк не показан пациентам с болезнью Крона с локализацией в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

Ввиду преимущественно местного механизма действия активного вещества благоприятного воздействия у пациентов с внекишечными проявлениями (например, со стороны глаз, кожи, суставов) ожидать нельзя.

Лечение препаратом Буденофальк приводит к более выраженному снижению концентрации будесонида в крови по сравнению с традиционной пероральной терапией глюкокортикостероидами с применением глюкокортикоидов системного действия; поэтому переход с терапии другими глюкокортикостероидами может приводить к появлению или возобновлению симптомов, связанных с изменением уровней системных стероидов.

Пациенты с заболеваниями печени

Основываясь на опыте лечения пациентов на поздней стадии первичного билиарного цирроза (ПБЦ), страдающих циррозом печени, следует ожидать повышения системной доступности будесонида у всех пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени.

Однако пациенты с заболеванием печени без цирроза хорошо переносят будесонид в суточных дозах 9 мг, и такие дозы для них безопасны. Нет оснований полагать, что для пациентов с заболеваниями печени

нецирротического характера или с нарушениями функции печени легкой степени требуется коррекция дозы.

Нарушение зрения

При системном и местном применении глюкокортикостероидов может наблюдаться нарушение зрения. Если у пациента появляются такие симптомы, как помутнение зрения или другие нарушения зрения, должна быть рассмотрена необходимость направления пациента к офтальмологу для оценки возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ), которые наблюдались после использования системных глюкокортикостероидов и глюкокортикостероидов местного применения.

Прочее

Глюкокортикостероиды могут подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН) и снижать реакцию на стресс. Перед оперативным вмешательством или воздействием другого стрессового фактора рекомендуется дополнительное назначение системных глюкокортикостероидов.

Следует избегать одновременного применения кетоконазола или других ингибиторов изофермента CYP3A4.

Прием препарата Буденофальк может давать положительный результат при пробах на допинг.

Доклинические данные из исследований острой, субхронической и хронической токсичности будесонида продемонстрировали атрофию вилочковой железы и коры надпочечников, а также снижение уровня лимфоцитов. Эти эффекты были менее выраженными или такими же по интенсивности, как и в случае других глюкокортикостероидов. Подобно другим глюкокортикостероидам и в зависимости от дозы и длительности

лечения, а также в зависимости от заболевания, эти стероидные эффекты также могут быть значимыми для человека.

Будесонид не оказывал мутагенных эффектов в серии тестов *in vitro* и *in vivo*.

В исследованиях хронической токсичности будесонида на крысах наблюдалось незначительно повышенное количество базофильных печеночных очагов, а в исследованиях канцерогенности наблюдалась повышенная частота первичных печеночно-клеточных новообразований, астроцитом (у самцов крыс) и опухолей молочной железы (у самок крыс). Вероятно, эти опухоли обусловлены специфичным действием на стероидный рецептор, повышенной метаболической нагрузкой на печень и анаболическими эффектами, которые также известны из исследований других глюкокортикостероидов на крысах и поэтому представляют собой класс-специфический эффект. Аналогичные эффекты никогда не наблюдались при применении будесонида у человека, ни в клинических исследованиях, ни по данным спонтанных сообщений.

В целом, доклинические данные, полученные в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности и канцерогенного действия, не выявляют какой-либо особой опасности для здоровья человека.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований о влиянии будесонида на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития нечеткости зрения. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Гранулы кишечнорастворимые 9 мг.

По 2215 мг (9 мг будесонида) в пакет из полиэстера/алюминия/полиэтилена,
по 20 пакетов вместе с инструкцией по применению в пачку картонную с
контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Не применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ



Др. Фальк Фарма ГмбХ

Ляйненвеберштр. 5

79108 Фрайбург, Германия

Тел.: +49 761 1514-0;

Факс: +49 761 1514-356

Производитель:

Лозан Фарма ГмбХ,

Отто-Хан-Штрассе 13

79395 Нойенбург, Германия

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Представительство компании Доктор Фальк Фарма ГмбХ

127055, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4,5

Тел.: (495) 933-99-04