МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N002275/02- 040216
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Будесонид-натив

Регистрационный номер: Р N002275/02

Торговое название: Будесонид-натив

Международное непатентованное название: Будесонид

Химическое название: 16_{α}, 17_{α}–бутилендиокси-11_{β}, 21-дигидрокси-1,4-прегнадиен-3,20-дион

Лекарственная форма: раствор для ингаляций

Состав на 1 мл раствора:

Действующее вещество:		
будесонид	0,25 мг	0,50 мг
Вспомогательные вещества:		
метилпарагидроксибензоат (нипагин)	0,50 мг	0,50 мг
пропиленгликоль	200 мг	200 мг
макрогол 400 (полиэтиленоксид-400)	350 мг	350 мг
янтарная кислота	1,5 мг	1,5 мг
динатрия эдетат (трилон Б)	0,5 мг	0,5 мг
вода очищенная до	1 мл	1 мл

Описание: бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Допускается легкая опалесценция.

Фармакологическая группа: Глюкокортикостероид для местного применения.

Код АТХ: R03BA02

Фармакологические свойства

Будесонид - синтетический глюкокортикостероид (ГКС) для местного

применения, в рекомендованных дозах оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие в бронхах. В исследовании in vitro на животных моделях будесонид имеет примерно в 200 раз выше аффинность для глюкокортикоидных рецепторов и в 1000 раз более сильное противовоспалительное действие, чем кортизол. Будесонид повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез продуктов метаболизма арахидоновой кислоты - циклических эндоперекисей и простагландинов (Pg), предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает интенсивность процессов инфильтрации, образование субстанции хемотаксиса, тормозит высвобождение из тучных клеток медиа-торов воспаления.

Будесонид увеличивает количество "активных" β-адренорецепторов, восстанавливает реакцию бронхов на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения, уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и уменьшает гиперреактивность дыхательных путей, снижая выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы с меньшей частотой побочных эффектов, чем при использовании системных ГКС; улучшает мукоцилиарный транспорт. Будесонид хорошо переносится при длительном лечении, не обладает минералокортикостероидной активностью, в рекомендованных дозах практически не оказывает системного воздействия.

Улучшение легочной функции достигается через несколько часов после введения однократной дозы будесонида с помощью небулайзера. Терапевтический эффект начинается через несколько часов после ингаляции. Максимальный терапевтический эффект развивается через 1-2 недели после введения терапевтических доз ингаляционного будесонида, в некоторых случаях – через 4-6 недель.

В рекомендованных дозах препарат оказывает значительно меньшее влияние

на надпочечную функцию, чем преднизон в дозе 10 мг.

Фармакокинетика

Всасывание

Будесонид быстро абсорбируется. После ингаляции с использованием небулайзера биодоступность – 15 % от общей дозы и 40-70 % от доставленной дозы, так как около 1/3 поступившего в альвеолы будесонида всасывается, значительная часть осаждается на слизистой оболочки ротоглотки и проглатывается. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 30 минут после начала ингаляции.

Распределение

Будесонид почти не связывается с кортикостероид-связывающим глобулином. Связь с белками плазмы крови – 85-90 %. Объем распределения будесонида составляет примерно 3 л/кг.

Будесонид проникает в грудное молоко.

Метаболизм

Часть дозы, поступившая в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), абсорбируется и почти полностью (85-95 %) подвергается биотрансформации в печени с помощью фермента CYP3A4 до 6β-гидрокси-будесонида и 16α-гидроксипреднизолона, метаболитов с низкой активностью (менее 1 % глюкокортикостероидной активности будесонида).

Выведение

Будесонид выводится с мочой и калом в форме метаболитов или конъюгатов и лишь в небольшом количестве - в неизмененном виде. Будесонид имеет высокий системный клиренс (примерно 1,2 л/мин). Период полувыведения (T½) – 2,0-3,6 часа.

Фармакокинетика будесонида пропорциональна величине вводимой дозы препарата.

Данных о фармакокинетике будесонида у пациентов с почечной недостаточностью или нарушением функции печени нет. У пациентов с заболеваниями печени может увеличиваться время нахождения будесонида в

плазме крови. Имеется дозозависимое воздействие на содержание кортизола в плазме крови и моче на фоне приема будесонида.

Нет различий в фармакокинетике по признаку расы, пола или возраста.

Показания к применению

- Бронхиальная астма (БА), требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами.
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст до 16 лет.

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат ***Будесонид-натив*** у пациентов с активной формой туберкулеза легких, грибковыми, вирусными, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени, при беременности и в период грудного вскармливания. При назначении будесонида следует принимать во внимание возможное проявление системного действия глюкокортикостероидов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность: наблюдение за беременными женщинами, принимавшими будесонид, не выявило аномалий развития у плода, тем не менее, нельзя полностью исключить риск их развития, поэтому во время беременности в связи с возможностью ухудшения течения бронхиальной астмы следует использовать минимальную эффективную дозу будесонида.

Лактация: так как имеются данные о проникновении будесонида в грудное молоко, при назначении препарата следует учитывать соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка.

Способ применения и дозы

Будесонид-натив предназначен для применения только с помощью небулайзера.

Доза препарата подбирается индивидуально. В том случае, если рекомендуемая доза не превышает 1 мг/сутки, всю дозу препарата можно принять за 1 раз (единовременно). В случае приема более высокой дозы рекомендуется ее разделить на 2 приема.

Рекомендуемая начальная доза:

Дети от 16 лет и старше: 0,25 - 0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки.

Взрослые/пожилые пациенты: 1 - 2 мг в сутки.

Доза при поддерживающем лечении:

Дети от 16 лет и старше: 0,25 - 2 мг в сутки.

Взрослые/пожилые пациенты: 0,5 - 4 мг в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена.

Таблица для определения дозы

Доза, мг	Объем препарата ***Будесонид-натив***	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,5	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1	4 мл	2 мл
1,5	-	3 мл
2	-	4 мл

*) следует разбавить 0,9% раствором натрия хлорида до объема 2 мл.

Для всех пациентов желательно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу.

После получения эффекта дозу уменьшают до минимальной эффективной

дозы, необходимой для сохранения стабильного состояния.

В случае необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта можно рекомендовать увеличение суточной дозы (до 1 мг/сутки) препарата ***Будесонид-натив*** вместо комбинации препарата с пероральными ГКС, благодаря более низкому риску развития системных эффектов.

Пациенты, получающие пероральные глюкокортикостероиды

Отмену пероральных глюкокортикостероидов необходимо начинать в период стабильного состояния здоровья пациента. В течение 10 дней необходимо принимать высокую дозу препарата ***Будесонид-натив*** на фоне приема пероральных ГКС в привычной дозе. В дальнейшем в течение месяца следует постепенно снижать дозу пероральных ГКС (например, по 2,5 мг преднизолона или его аналога) до минимальной эффективной дозы. Во многих случаях удается полностью отказаться от приема пероральных глюкокортикостероидов.

Нет данных о применении будесонида у пациентов с почечной недостаточностью. Принимая во внимание тот факт, что будесонид выводится путем биотрансформации в печени, можно ожидать увеличения длительности действия препарата у пациентов с выраженным циррозом печени.

Инструкция по использованию

Будесонид-натив применяется для ингаляций с использованием небулайзера, оснащенного мундштуком и специальной маской. Небулайзер соединяется с компрессором для создания необходимого воздушного потока (5-80 л/мин), объем заполнения небулайзера должен составлять 2-4 мл.

Важно:

- внимательно прочитать инструкцию по использованию препарата, а так же инструкцию по эксплуатации небулайзера;
- при разбавлении препарата ***Будесонид-натив*** 0,9 % раствором натрия хлорида, полученный раствор следует использовать в течение 30 мин;

- после ингаляции следует прополоскать рот водой для снижения развития кандидоза ротоглотки;

- для предотвращения раздражения кожи после использования маски следует промыть кожу лица водой;

- рекомендуется регулярно проводить очистку небулайзера в соответствии с указаниями изготовителя.

Как использовать Будесонид-натив с помощью небулайзера

1. Вскройте флакон с препаратом.

2. Заполните небулайзер через верхнее отверстие необходимым количеством препарата.

3. Небулирование производите в соответствии с инструкцией для используемого типа небулайзера.

4. Если вы пользуетесь маской, убедитесь, что при ингаляции маска плотно прилегает к лицу. Поскольку ***Будесонид-натив*** попадает в легкие при вдохе, важно вдыхать препарат через мундштук небулайзера спокойно и ровно.

Открытый флакон хранят в защищенном от света месте. Открытый флакон должен быть использован в течение 12 часов.

Очистка

Камеру небулайзера и мундштук или маску моют теплой водой или мягким моющим средством, в соответствии с инструкциями производителя, после каждого применения.

Хорошо прополощите и высушите небулайзер, соединив камеру с компрессором или входным воздушным клапаном.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота встречаемости оценивается следующим образом: *очень часто* (> 1/10), *часто* (> 1/100 и < 1/10), *нечасто* (> 1/1000 и < 1/100), *редко* (> 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, включая сыпь,

контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилактическую реакцию.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко – катаракта, глаукома (системное действие).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кандидоз ротоглотки, умеренное раздражение слизистой оболочки горла, кашель, охриплость голоса, сухость во рту; *редко* – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – появление синяков на коже.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – ангионевротический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – уменьшение минеральной плотности костной ткани (системное действие).

Принимая во внимание риск развития кандидоза ротоглотки, пациент должен тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата.

В редких случаях могут возникать симптомы, вызванные системным действием глюкокортикостероидов, включая гипофункцию надпочечников и замедление роста у детей. Выраженность этих симптомов, вероятно, зависит от дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей или предыдущей терапии глюкокортикостероидами, а также индивидуальной чувствительности.

Отмечаются также случаи раздражения кожи лица при использовании небулайзера с маской. Для предупреждения раздражения после использования маски лицо следует вымыть водой.

Передозировка

При острой передозировке клинических проявлений не возникает. При

длительном использовании препарата в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может развиться системный глюкокортикостероидный эффект.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Предварительная ингаляция β_2-адреномиметиков расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида и усиливает его терапевтический эффект.

При лечении бронхиальной астмы ***Будесонид-натив*** хорошо сочетается с β_2-адреномиметиками, препаратами кромоглициевой кислоты или недокромилом, метилксантинами и ипратропия бромидом. Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и другие индукторы микросомального окисления снижают эффективность будесонида за счет индукции микросомальных ферментов печени.

Прием 200 мг кетоконазола 1 раз в день увеличивает концентрацию в плазме крови перорально принимаемого будесонида в дозе 3 мг в среднем в 6 раз. При назначении кетоконазола через 12 ч после приема будесонида концентрация в плазме последнего повышается в 3 раза. Информация о подобном взаимодействии с ингаляционными лекарственными формами будесонида отсутствует, однако следует ожидать заметного увеличения концентрации препарата в плазме крови. Другие потенциальные ингибиторы изофермента CYP3A4, например итраконазол, также значительно повышают плазменную концентрацию будесонида.

Метандростенолон, эстрогены увеличивают концентрацию будесонида в плазме крови.

Особые указания

Будесонид-натив не предназначен для купирования острых симптомов БА и ХОБЛ. Ингаляция будесонида при приеме заблаговременно способна предотвратить приступ бронхиальной астмы, но не купирует острый бронхоспазм.

Следует строго соблюдать инструкцию по применению небулайзера. Избегайте попадания препарата в глаза. После применения будесонида

рекомендуется полоскать рот водой для снижения риска возникновения кандидозного стоматита.

Следует избегать совместного приема с ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол или другими потенциальными ингибиторами изофермента CYP3A4). В случае если будесонид и ингибиторы CYP3A4 были назначены, следует максимально увеличить время между приемом препаратов либо рассмотреть возможность снижения дозы ГКС.

Из-за возможного риска ослабления функции надпочечников (гипокортицизм) особое внимание необходимо уделять пациентам, которые переводятся с пероральных глюкокортикостероидов на прием препарата ***Будесонид-натив***. Также особое внимание следует уделять пациентам, принимавшим высокие дозы ГКС или длительно получавшим максимально высокие рекомендованные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов. В стрессовых ситуациях у таких пациентов могут проявиться признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности. При стрессах или в случаях хирургического вмешательства рекомендуется проводить дополнительную терапию системными ГКС.

Особое внимание необходимо уделять пациентам, которые переводятся с системных на ингаляционные глюкокортикостероиды (***Будесонид-натив***) или в случае, когда можно ожидать нарушение гипофизарно-надпочечниковой функции. У таких пациентов следует с особой осторожностью снижать дозу системных глюкокортикостероидов и контролировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую функцию. Также пациентам может потребоваться дополнительно назначение пероральных ГКС в период стрессовых ситуаций, таких как травма, хирургическое вмешательство и т.д.

При переходе с пероральных глюкокортикостероидов на препарат ***Будесонид-натив*** пациенты могут почувствовать ранее наблюдавшиеся симптомы, такие как мышечные боли или боли в суставах. В таких случаях может понадобиться временное увеличение дозы пероральных ГКС. В

редких случаях могут наблюдаться такие симптомы как чувство усталости, головная боль, тошнота и рвота, указывающие на системную недостаточность глюкокортикостероидов.

Замена пероральных глюкокортикостероидов на ингаляционные иногда приводит к проявлению сопутствующей аллергии, например, ринита и экземы, которые ранее купировались системными препаратами, в редких случаях – к обострению существующего синдрома Чарга-Стросса, эозинофилии, геморрагическому васкулиту, ухудшению пульмонологических симптомов, не связанных с переходом на будесонид.

Системное побочное действие ингаляционных глюкокортикостероидов может проявляться, прежде всего, при введении высоких доз в течение продолжительного периода времени. Вероятность возникновения этого эффекта значительно меньше, чем при лечении пероральными глюкокортикостероидами. К возможным системным эффектам относится угнетение надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костей, катаракта и глаукома. Поэтому очень важно титровать дозу ингаляционных глюкокортикостероидов до наименьшей дозы, при которой сохраняется эффективный контроль заболевания. Рекомендуется регулярно контролировать высоту роста у детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды в течение продолжительного периода времени. В случае задержки у них роста следует провести коррекцию лечения с целью уменьшения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов до наименьшей дозы, при которой сохраняется эффективный контроль бронхиальной астмы.

Терапия ингаляционным будесонидом 1 или 2 раза в сутки показала эффективность для профилактики бронхиальной астмы физического усилия.

Применение препарата ***Будесонид-натив*** не влияет на результаты тестов на допинг.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими транспортными средствами, на работу с движущимися механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. В случае развития таких побочных реакций как гиперкинезия или бронхоспазм при применении препарата, следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При производстве препарата на ООО «Натива», Россия, указывают:

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл.

По 2 мл во флаконы для лекарственных средств или во флаконы из бесцветного стекла, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или алюминиево-пластиковыми.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Или, при производстве препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, указывают:

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл.

По 2 мл во флаконы из бесцветного стекла, укупоренные колпачками комбинированными с элементом эластомерным или пробками из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатые алюминиевыми или алюминиево-пластиковыми колпачками.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: Россия, 143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел.: (495) 644-00-59

Тел./факс: (495) 502-16-43

E-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

При производстве препарата на ООО «Натива», Россия, указывают:

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: Россия, 143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел.: (495) 644-00-59

Тел./факс: (495) 502-16-43

E-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адреса производственных площадок:

143914, Московская обл., г. Балашиха, мкр. Дзержинского, д. 40

или

143422, Московская обл., Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Или, при производстве препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, указывают:

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

Тел./факс: (347) 272-92-85,

www.pharmstd.ru

Генеральный директор
ООО «Натива» А.А. Малин

