

Состав

действующее вещество: будесонид;

1 твердая капсула с кишечнорастворимыми гранулами содержит 3 мг будесонида;

вспомогательные вещества: сахарные шарики, лактоза, повидон К 25 метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер (1: 1) = эудрагит L 100, метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер (1: 2) = эудрагит S 100, сополимер метакрилата аммония тип В = эудрагит RS, сополимер метакрилата аммония тип А = эудрагит RL, триэтилцитрат, тальк, желатин, титана диоксид (Е 171), эритрозин (Е 127), железа оксид красный (Е172), железа оксид черный (Е172), натрия лаурилсульфат.

Лекарственная форма

Твердые капсулы с кишечнорастворимыми гранулами.

Основные физико-химические свойства:

розовые капсулы (размер 1), содержащих белые круглые гранулы.

Фармакотерапевтическая группа

Противовоспалительные средства, применяемые при заболеваниях кишечника. Кортикостероиды местного действия. Код АТХ А07Е А06.

Фармакодинамика

Точный механизм действия будесонида при лечении болезни Крона не выяснен. Данные клинико-фармакологического исследования и других контролируемых клинических исследований четко свидетельствуют, что механизм действия будесонида базируется в основном на местном действии в кишечнике. Будесонид является ГКС с высокой локальной противовоспалительным действием. В дозах, клинически эквивалентных дозам системных глюкокортикоидов, будесонид вызывает значительно меньше угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и имеет меньшее влияние на маркеры воспаления.

Буденофальк обнаруживает дозозависимый влияние на уровень кортизола в плазме, который при рекомендованной дозе 3 × 3 мг будесонида / день является значительно ниже, чем ривноефективни дозы системных глюкокортикоидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые

Клиническое исследование у пациентов с болезнью Крона

В рандомизированном двойном слепом, с двойной имитацией исследовании у больных с болезнью Крона легкой и средней степени ($200 < \text{CDAI} < 400$), с воздействием на терминальный отдел подвздошной кишки и / или восходящей кишки, эффективность 9 мг будесонида в виде одной суточной дозы (9 мг OD) сравнивали с лечением будесонидом в дозе 3 мг три раза в день (3 мг TID).

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов в ремиссии ($\text{CDAI} < 150$) на 8-й неделе.

Всего 471 пациент был включен в исследование (полный набор анализа, ФАС), 439 пациентов были в соответствии с протоколом (PP) набора анализа. Там не было никаких значимых различий в исходных характеристиках обеих групп лечения. В подтверждение анализа, 71,3% пациентов были в ремиссии в 9 мг OD группы и 75,1% в 3 мг TID группы (ПП) ($P: 0,01975$), демонстрирующие не менее эффективность 9 мг будесонида OD по отношению к 3 мг будесонида TID.

Не сообщалось о серьезных побочных эффектах связанных с приемом препарата.

Дети

Клинические исследования аутоиммунного гепатита

Безопасность и эффективность будесонида изучалась в течение 6 месяцев в 46 педиатрических пациентов (11 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 9 до 18 лет. С целью индукции ремиссии 19 пациентов получали будесонид (9 мг) и 27 пациентов получали преднизон (начальная доза 40 мг). Затем пациенты изменили терапию на открытый прием будесонида в течение 6 месяцев.

Доля пациентов с полной ответом (а именно нормализацией уровня АСТ и АЛТ без стероидоспецифичных нежелательных явлений) была значительно меньше в группе пациентов ≤ 18 лет по сравнению с группой взрослых. Однако после дальнейшего 6-месячного лечения будесонидом различия между возрастными группами стали значительно меньше. Значимых различий между пациентами, которые сначала принимали преднизон и будесонид, относительно доли пациентов, достигших полного ответа, не наблюдалось.

Фармакокинетика

Общие свойства будесонида

Поглощение

Из-за специфического покрытия желудочно-устойчивых гранул препарата Буденофальк, твердые капсулы по 3 мг, существует лаг-фаза 2-3 часа. После однократного приема одной кишечнорастворимой капсулы Буденофальк 3 мг перед едой, средний максимальный уровень будесонида в плазме составляет 1-2 нг / мл, наблюдался у здоровых лиц и у пациентов с болезнью Крона примерно через 5:00 после приема. Максимальное высвобождение препарата наблюдалось в терминальных отделах подвздошной и слепой кишке, основных участках воспаления при болезни Крона.

Одновременное потребление пищи может задержать прохождение препарата через желудочно-кишечный тракт примерно на 2-3 часа. В этом случае задержка поглощения составляет примерно 4-6 часов. Это не влияет на скорость поглощения.

Распределение

Будесонид имеет высокий объем распределения (около 3 л / кг). Связывание с белками плазмы составляет 85-90%.

Метаболизм

Будесонид подлежит интенсивной биотрансформации в печени (около 90%) до метаболитов с низкой глюкокортикостероидной активностью.

Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов, 6 β -гидроксбудесонид и 16 α -гидроксипреднизолон, которые образуются из-за CYP3A4, составляет менее 1% такой будесонида.

Вывод

Период полувыведения после приема внутрь составляет около 3-4 часов. Системная доступность у здоровых добровольцев, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника натошак составляет около 9-13%. Клиренс будесонида составляет около 10-15 л / мин. Лишь незначительное количество будесонида выводится почками.

Специфические группы пациентов (пациенты с нарушениями функции печени)

Значимая доля будесонида метаболизируется в печени. Системное влияние будесонида может быть усиленным у пациентов с нарушением функции печени в связи с уменьшением метаболизма будесонида под действием CYP3A4. Этот эффект зависит от характера заболевания печени и степени его тяжести.

Педиатрические пациенты

Фармакокинетику будесонида оценивали в 12 педиатрических пациентов в возрасте от 5 до 15 лет с болезнью Крона. После многократного введения будесонида (3 × 3 мг будесонида в течение одной недели) средняя AUC будесонида в течение интервала дозирования составляла примерно 7 нг / ч, а C_{max} - около 2 нг / мл. Распределение приема будесонида (3 мг, разовая доза) в педиатрических пациентов был аналогичным, как у взрослых.

Показания

Болезнь Крона

Индукция ремиссии у пациентов с болезнью Крона легкой и средней степени тяжести с локализацией в подвздошной кишке (части тонкого кишечника) и / или восходящей ободочной кишке (части толстого кишечника).

Колагенозный колит

Индукция ремиссии у пациентов с активным колагенозным колитом.

Аутоиммунный гепатит

Противопоказания

Буденофальк нельзя применять при:

- повышенной чувствительности к будесонида или к любому компоненту препарата
- циррозе печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакодинамические взаимодействия

Сердечные гликозиды

Действие гликозидов может потенцироваться дефицитом калия.

Салуретики

Экскреция калия может усиливаться.

Фармакокинетические взаимодействия

Цитохром P450 3A (CYP3A4)

Ингибиторы CYP3A4. Ожидается, что одновременное лечение ингибиторами CYP3A4, включая препараты, содержащие кобицистат, повышает риск возникновения системных побочных эффектов. Комбинации будесонида с кобицистатом следует избегать, если польза не превышает риск возникновения системных побочных эффектов ГКС. В случае, когда польза от приема будесонида превышает такой риск, пациентов следует контролировать по появлению системных побочных эффектов ГКС.

Пероральный прием кетоконазола 200 мг один раз в день увеличивает концентрацию будесонида (разовая доза 3 мг) в плазме примерно в 6 раз при одновременном применении. При приеме кетоконазола примерно через 12:00 после будесонида концентрация последнего увеличивается примерно в 3 раза. В связи с недостаточностью данных по рекомендованным дозам следует избегать такой комбинации.

Другие мощные ингибиторы CYP3A4, такие как ритонавир, итраконазол, кларитромицин и грейпфрутовый сок, также могут вызвать заметное увеличение плазменной концентрации будесонида. Поэтому следует избегать их одновременного применения.

Индукторы CYP3A4, такие как карбамазепин и рифампицин, могут снижать как системную, так и местное действие будесонида на слизистую оболочку кишечника. Дозировка будесонида требует корректировки.

Субстраты CYP3A4, такие как этинилэстрадиол, конкурируют с будесонидом за метаболизм. Если родство конкурирующей с CYP3A4 соединения выше, это может вызвать повышение концентрации будесонида в плазме крови. Если будесонид имеет большую связывающую способность к CYP3A4, в плазме могут повышаться уровни конкурирующих соединений. В таких случаях доза будесонида или конкурирующей вещества нуждается в коррекции.

У женщин, принимавших эстрогены или пероральные контрацептивы, сообщалось о повышении концентрации в плазме и усилении действия кортикостероидов. Эти взаимодействия не наблюдались при применении комбинированных низкодозового пероральных контрацептивов.

Одновременное применение циметидина и будесонида может вызвать некоторое, но клинически незначительное повышение уровня будесонида в плазме. Применение омепразола не влияет на фармакокинетику будесонида.

Нельзя исключить потенциальные взаимодействия с стероидозвязывающими смолами, такими как колестирамин и антациды. При одновременном приеме с Буденофалька такие взаимодействия могут привести к уменьшению эффекта

будесонида. Следовательно, эти препараты нужно принимать отдельно с интервалом не менее 2:00.

Поскольку функция надпочечников может быть подавлена при лечении будесонидом, тест на стимуляцию гормона коры надпочечников для диагностики гипотизарной недостаточности может показать ошибочные результаты (низкие значения).

Особенности применения

Лечение Буденофалька сопровождается ниже системными уровнями стероидов, чем обычная терапия пероральными стероидами. Переход с терапии другими стероидами может вызвать симптомы, связанные с изменениями уровней системных стероидов.

Особенно тщательного медицинского наблюдения требуют пациенты с одним или несколькими из следующих заболеваний: туберкулез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, язва (желудка или двенадцатиперстной кишки), глаукома, катаракта, случаи диабета или глаукомы в семейном анамнезе или любой другой состояние , при котором глюкокортикостероиды могут проявлять нежелательные эффекты.

Этот препарат не подходит пациентам, страдающим болезнью Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Учитывая преимущественно местное действие препарата нельзя ожидать благоприятных эффектов для пациентов с внекишечных симптомами (например такими, которые проявляются на коже, глазах или суставах).

Могут возникать системные эффекты кортикостероидов, особенно при назначении препарата в высоких дозах и в течение длительных периодов времени. Подобные эффекты могут включать синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержку роста, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому и широкий спектр психических / поведенческих расстройств (см. Также раздел «Побочные реакции»).

Инфекции

Подавление реакции-ответа на воспаление и угнетение иммунной системы повышает восприимчивость к инфекции и тяжесть ее протекания. Следует тщательно оценить риск осложнения бактериальных, грибковых, амёбных и вирусных инфекций на фоне лечения глюкокортикоидами. Клинические проявления могут быть атипичными, и серьезные инфекции, такие как сепсис и туберкулез, могут маскироваться и достигать развитой стадии до того, как они

будут распознаны.

Ветряная оспа

Особого внимания заслуживает ветряная оспа, так как это заболевание может быть тяжелым, а иногда и летальным у пациентов с подавленным иммунитетом. Пациенты, которые не болели этим заболеванием, должны избегать тесного персонального контакта с больными ветряной оспой или опоясывающий лишай (герпес зостер). В случае если такой контакт уже возник, пациенту следует обратиться за срочной консультацией к врачу. Аналогичные рекомендации нужно предоставить родителям пациента-ребенка. Неиммунизированных пациенты, которые принимают системные кортикостероиды или принимали их в течение последних 3 месяцев, после контакта с больным опоясывающим герпесом требуют пассивной иммунизации иммуноглобулином к вирусу опоясывающего герпеса. Пассивную иммунизацию нужно провести в течение 10 дней после контакта с ветряной оспой. Если ветряная оспа была подтверждена, болезнь требует немедленного специального лечения.

Прием кортикостероидов не следует прекращать, может даже потребоваться увеличение их дозы.

Корь

В случае контакта с больным корью пациенты с нарушенным иммунитетом должны, по возможности, получить инъекцию нормального иммуноглобулина можно раньше после контакта.

Вакцины

Пациентам, длительно принимающих глюкокортикоиды, не следует вводить живые вакцины. Выработка антител в ответ на другие вакцины может быть снижена.

Пациенты с нарушениями функции печени

Исходя из опыта, полученного у пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) поздней стадии, циррозом печени, следует ожидать повышенной системной биодоступности будесонида у всех пациентов с серьезно нарушенной функцией печени.

Однако у пациентов с болезнью печени без цирроза будесонид в дневной дозе 9 мг был безопасен и хорошо переносится. Нет никаких данных о необходимости особых рекомендаций относительно дозирования для пациентов с нециротичными заболеваниями печени или с незначительными нарушениями

функции печени.

Пациенты с нарушением зрения

Нарушение зрения возможны при системном и местном применении кортикостероидов. Если у пациента наблюдаются такие симптомы, как помутнение зрения или другие нарушения зрения, он должен обратиться к офтальмологу для оценки возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСВР), о которых сообщалось после применения системных и местных кортикостероидов.

Другие

Кортикостероиды могут привести к угнетению оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и подавлять реакцию на стресс. Пациентам, которые подвергаются хирургическому вмешательству или другим стрессам, рекомендуется дополнительное системное лечение ГКС.

Следует избегать совместного лечения кетоконазолом или другими ингибиторами CYP3A4.

Буденофальк 3 мг содержит лактозу и сахарозу.

Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы или фруктозы, недостаточностью сахараз-изомальтазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы, а также с лактазной недостаточностью Лаппа или врожденной недостаточностью лактазы.

Пациентам с аутоиммунным гепатитом следует регулярно контролировать уровень трансаминаз (АлАТ, АсАТ (АЛТ, АСТ) в сыворотке (каждые 2 недели в течение первого месяца лечения и, как минимум, через каждые 3 месяца в дальнейшем) с целью возможной коррекции дозы будесонида.

Прием препарата Буденофальк 3 мг может привести к положительным результатам допинг-тестов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не проводилось никаких исследований влияния на способность управлять автотранспортом и использовать другие механизмы. Но поскольку возможно возникновение некоторых побочных эффектов, нужно быть внимательным и оценивать свое состояние перед тем, как управлять транспортным средством или

работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Буденофальк нельзя применять при беременности, если только это не является абсолютно необходимым. Данные о влиянии приема будесонида на беременность у человека носят ограниченный характер. Данные об использовании ингаляционного будесонида большим количеством беременных женщин указывают на отсутствие негативного влияния, однако максимальная концентрация будесонида в плазме, как ожидается, при приеме Буденофалька 3 мг будет выше по сравнению с ингаляционным будесонидом. У животных было показано, что будесонид, как и другие глюкокортикоиды, вызывает аномалии развития плода. Насколько такие явления могут наблюдаться у человека, установлено не было. Женщинам репродуктивного возраста перед началом лечения Буденофалька следует исключить возможную беременность и во время лечения необходимо применять соответствующие контрацептивные средства.

Кормление грудью

Будесонид выводится из организма с грудным молоком (существуют данные по экскреции этого препарата после ингаляционного применения). Однако значительного влияния после приема Буденофалька 3 мг в пределах терапевтического диапазона на ребенка, которого кормят таким молоком, не ожидается. Решение о том, следует прекратить грудное вскармливание или прервать прием будесонида или воздержаться от терапии, следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Нет данных о влиянии будесонида на фертильность человека. Лечение будесонидом не влияло на фертильность в исследованиях на животных.

Способ применения и дозы

Болезнь Крона

Взрослые (от 18 лет):

Рекомендуемая суточная доза составляет по 3 капсулы 1 раз в день утром или по 1 капсуле (содержащие 3 мг будесонида) 3 раза в день (эквивалентно общей дневной дозе 9 мг будесонида) (утром, днем и вечером), если это более удобно

для пациента .

Колагенозный колит

Взрослые (от 18 лет):

Рекомендуемая суточная доза составляет 3 капсулы 1 раз в день утром перед завтраком (соответствует суточной дозе 9 мг будесонида).

Аутоиммунный гепатит

Взрослые (от 18 лет):

Индукция ремиссии

Для индукции ремиссии (то есть для нормализации повышенного уровня печеночных ферментов) рекомендуемая дневная доза соответствует 1 твердой капсуле (содержащий 3 мг будесонида) 3 раза в день (утром, днем и вечером, что эквивалентно общей дневной дозе 9 мг будесонида).

Поддержание ремиссии

После достижения ремиссии рекомендуемая дневная доза соответствует 1 твердой капсуле (содержащий 3 мг будесонида) два раза в день (утром и вечером, что эквивалентно общей дневной дозе 6 мг будесонида). Если на фоне этого лечения наблюдается повышение уровня трансаминаз АЛТ и / или АСТ, дозу следует увеличить до 3 капсул в день, как для индукции ремиссии (эквивалентно общей дневной дозе 9 мг будесонида).

У пациентов, которые переносят азатиоприн, будесонид следует комбинировать с этим препаратом с целью поддержания ремиссии.

Пациенты с нарушением функции почек

Специфические рекомендации относительно дозирования для пациентов с почечной недостаточностью отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует соблюдать осторожность при пациентах с нарушением функции печени легкой и средней степени.

Капсулы следует принимать примерно за полчаса до еды, проглатывая их целиком, запивая достаточным количеством жидкости (например стаканом воды).

Пациенты, которые имеют трудности с глотанием капсул, могут открыть их и принять только кишечно гранулы с достаточным количеством жидкости. Это не повлияет на эффективность Буденофалька.

Продолжительность лечения обычно составляет 8 недель.

Как правило, желаемый эффект достигается через 2-4 недели.

Прием Буденофалька 3 мг нельзя прекращать сразу, а лишь постепенно снижая дозу. В течение первой недели дозу следует снизить до двух капсул в сутки (утром и вечером). В течение второй недели нужно принимать только 1 капсулу утром. После этого лечение можно прекратить.

Длительность применения

Болезнь Крона и колагенозный колит

Типичная продолжительность лечения составляет 8 недель.

Полный эффект обычно достигается после 2-4 недель приема.

Аутоиммунный гепатит

Для индукции ремиссии следует принимать суточную дозу 9 мг до достижения ремиссии. После этого для поддержания ремиссии следует принимать суточную дозу 6 мг будесонида. Лечение для поддержки ремиссии при аутоиммунном гепатите следует продолжать в течение 24 месяцев. Если биохимическая ремиссия стабильная и на биопсии печени не оказывается никаких признаков острого воспаления, лечение можно завершить.

Прием Буденофалька 3 мг не следует прекращать внезапно. Препарат следует отменять постепенно (медленно снижая дозы). В течение первой недели дозировки нужно уменьшить до 2 твердых капсул в день (по 1 твердой капсуле утром и вечером). В течение второй недели пациент должен принимать по 1 твердой капсуле в день, только утром. Затем лечение можно прекратить.

Дети

Буденофальк не следует применять детям до 12 лет за недостаточного опыта и вероятное повышение риска угнетения надпочечников у пациентов этой возрастной группы.

Дети от 12 до 18 лет

Безопасность и эффективность применения Буденофалька 3 мг детям в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Доступные на сегодня данные в отношении подростков (возраст 12-18 лет) с болезнью Крона или гепатитом приведены в разделах «Побочные реакции» и «Фармакологические». Однако рекомендации по дозированию отсутствуют.

Передозировка

До сих пор не сообщалось о случаях передозировки Буденофалька. Учитывая свойства Буденофалька 3 мг передозировки, которое может приводить к токсическому поражению, маловероятно.

Побочные реакции

Частоту побочных реакций оценивали следующим образом:

очень часто $\geq 1/10$;

часто: $\geq 1/100$, $<1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, $<1/100$;

редко $\geq 1/10000$, $<1/1000$;

очень редко $<1/10000$, включая отдельные сообщения.

Большинство вышеуказанных побочных реакций, можно ожидать при лечении другими ГКС.

Иногда могут наблюдаться побочные эффекты, типичные для системных глюкокортикоидов. Эти побочные реакции зависят от дозы, продолжительности лечения, одновременного или предшествующего лечения другими ГКС и от индивидуальной чувствительности.

Клинические исследования, проведенные с участием пациентов с болезнью Крона, показали, что частота ассоциированных с глюкокортикоидами побочных эффектов Буденофалька 3 мг ниже при пероральном приеме будесонида, чем при пероральном применении эквивалентной дозы преднизолона.

Усиление или повторное появление внекишечных проявлений (особенно на коже и суставах) возможны при переходе пациента из системных глюкокортикоидов на будесонид местного действия.

Системы органов	Частота согласно MedDRA	побочные реакции
Нарушение метаболизма и питания	часто	Синдром Кушинга: лунообразное лицо, ожирение, снижение глюкозотолерантности, сахарный диабет, повышенное давление, задержка натрия вследствие образования отеков, повышение экскреции калия, бездействие и / или атрофия коры надпочечников, красные стрии, стероидные акне, нарушение секреции половых гормонов (например аменорея, гирсутизм, импотенция)
	Очень редко	Задержка роста у детей
нарушение зрения	редко	Глаукома, катаракта, нечеткое зрение
ЖКТ	часто	диспепсия, боль в животе
	нечасто	Язва желудка или двенадцатиперстной кишки
	редко	панкреатит
	Очень редко	запор

Нарушения иммунной системы	часто	Увеличение риска инфекций
Со стороны костно-мышечной системы	часто	Боль в мышцах и суставах, мышечная слабость и подергивания, остеопороз
	редко	остеонекроз
Нарушение нервной системы	часто	Головная боль
	Очень редко	Псевдоопухоль мозга с отеком оптического диска у подростков
Психические нарушения	часто	Депрессия, раздражительность, эйфория
	нечасто	Психомоторная гиперактивность, тревожность
	редко	агрессия
Со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Аллергическая сыпь, петехии, замедление заживления ран, контактный дерматит
	редко	экхимозы
Сосудистые нарушения	Очень редко	Повышение риска тромбозов, васкулит (синдром отмены после длительной терапии)

Общие нарушения и осложнения в месте введения препарата	Очень редко	Усталость, недомогание
---	-------------	------------------------

Побочные реакции в рамках клинических исследований в педиатрических пациентов

Болезнь Крона

В клинических испытаниях капсул Буденофалька по 3 мг в 82 педиатрических пациентов с болезнью Крона частыми побочными эффектами были угнетение функции надпочечников и головную боль. Сообщалось о побочные эффекты,

характерные для ГКС, а также о других редкие реакции, такие как головокружение, тошнота, рвота и гиперacusis (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Аутоиммунный гепатит

Данные по безопасности в клиническом исследовании с участием 42 педиатрических пациентов с аутоиммунным гепатитом показали, что побочные эффекты, о которых сообщалось, не отличались но не были частыми, чем у взрослых в этом исследовании (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Срок годности

3 года.

Нельзя применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистере, по 5 блистеров в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ляйненвеберштрассе 5, 79108 Фрайбург, Германия

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).