

Кратка характеристика на продукта

1. **Търговско наименование на лекарствения продукт**
Budenofalk® [Буденофалк®]

2. **Качествен и количествен състав**


1 капсула с устойчиви на стомашния сок гранули съдържа
3,0 mg Budesonide.

Розово-оцветени капсули.

За помощните вещества виж т.6.1.

3. **Лекарствена форма**

Стомашно-устойчиви капсули.

| | |
|---|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 11-12430/3-04-2006 | |
| 686/22.11.05 |  |

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

Индукция на ремисия при болни с лека до умерена активност на болестта на Crohn, която засяга илеума и/или възходящия колон.

Забележка:

Лечението с *Budenofalk*® е неефективно при болни с болестта на Crohn, обхващаща горната част на стомашно-чревния тракт.

Извънчревните оплаквания, напр. засягането на кожата, очите или ставите, не се повлияват от *Budenofalk*® поради локалното му действие.

4.2. **Дозировка и начин на употреба**

Дозиране

Възрастни:

Препоръчва се една капсула (съдържаща 3 mg будезонид) три пъти дневно (сутрин, обед и вечер).

Деца:

Budenofalk® не трябва да се употребява при деца, поради недостатъчния опит при тази възрастова група.

Начин на употреба:

Капсулите да се взимат около 30 минути преди ядене, като се поглъщат цели с много течност (напр. с чаша вода).

Болните със затруднено гълтане могат да отворят капсулите и да поглъщат направо ентросолвентните гранули цели с много течност. Така ефикасността на *Budenofalk*® не се променя.

Продължителността на лечението с *Budenofalk*® е най-често 8 седмици. Пълният ефект се постига обикновено за 2 до 4 седмици.

Budenofalk® не следва да се спира изведнъж, а да се намалява постепенно (постепенно намаляващи дози). През първата седмица дозата трябва да се намали на 2 капсули дневно / по една капсула сутрин и вечер /. През втората седмица трябва да се приема само една капсула сутрин и след това лечението може да се прекрати.

4.3. **Противопоказания**



Budenofalk[®] не трябва да се използва при:

- свръхчувствителност към будезонид или към друга съставка на продукта;
- локални инфекции на червата (бактериални, гъбични, амебийни, вирусни).
- чернодробна цироза със симптоми на портална хипертония, например при напреднал стадий на първична билиарна цироза.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с *Budenofalk*[®] води до по-ниски системни нива на стероидите отколкото конвенционалната перорална стероидна терапия. Преминването от друга стероидна терапия следователно може да доведе до симптоми свързани с промяната на системните стероидни нива.

Budenofalk[®] трябва да се прилага внимателно при болни с туберкулоза, хипертония, захарен диабет, остеопороза, пептична язва, глаукома, катаракта, фамилен анамнеза за захарен диабет или за глаукома.

Инфекции:

Подтискането на възпалителния отговор и имунната система увеличават възприемчивостта към инфекции и тяхното по-тежко протичане. Инфекциите могат да протекат атипично, а тежки инфекции като например сепсис и туберкулоза могат да бъдат маскирани и да достигнат напреднал стадий преди да бъдат разпознати.

Варицелата може да протече тежко или фатално при имunosупресирани болни. Пациенти без анамнеза за прекарана варицела трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от контакти с болни от варицела или херпес зостер, а ако бъдат изложени на вируса, трябва незабавно да се обърнат към лекар. При пациенти, които приемат системни кортикостероиди или са приемали през последните 3 месеца е показана пасивна имунизация с варицела зостер имуноглобулин, който трябва да бъде приложен до 10 дни от контакта с болни от варицела. Ако тези пациенти се разболеят от варицела незабавно трябва да се започне лечение. Трябва да се предприемат аналогични предпазни мерки при заболяване от морбили.

Ваксини:

Живи ваксини не трябва да бъдат използвани при лица с понижен имуноен отговор. Антиген-антигено отговорът към убитите ваксини може да бъде отслабен.

Подобно на другите глюкокортикоиди, елиминирането на *Budenofalk*[®] може да бъде забавено и системната му бионаличност да е увеличена при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция. Следователно тези болни не трябва да се лекуват с будезонид.

Budenofalk[®] може да предизвика потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и да отслаби реакцията на организма към стрес. Когато болните са подложени на операция или на друг вид стрес, се препоръчва допълнителното им лечение със системни глюкокортикоиди.

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с ketoconazole или други СУРЗА инхибитори.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Сърдечни гликозиди:

Действието на гликозида може да бъде потенцирано от загубата на калий

Салуретици:

Може да се усилят екскрецията на калий



Фармакокинетични взаимодействия:

- *Cytochrome P450 3A (CYP3A)*

CYP3A инхибитори, напр. *ketokonazole, ritonavir, troleandomycin, erythromycin, ciclosporin*, сок от грейпфрут:

Кортикоидният ефект може да бъде усилен.

CYP3A индуктори, напр. *carbamazepine, rifampicin* могат да намалят системното и локалното действие на будезонид върху чревната лигавица. Следователно може да се наложи корекция на дозата на *Budenofalk*[®].

CYP3A субстрати, напр. *ethinylestradiol* се конкурира с *budesonide* в метаболизма. Ако конкуриращата субстанция е с по-силен афинитет към CYP3A това може да доведе до увеличение на плазмената концентрация на будезонид и обратно ако будезонид е с по-силен афинитет към CYP3A то плазменото ниво на конкуриращата субстанция може да се увеличи. При тези случаи може да се наложи корекция на дозите на будезонид или конкуриращата субстанция.

Повишаване на плазмената концентрация и ефекта на кортикостероидите е наблюдавано при жени, приемащи естрогени или перорални контрацептиви. Такива взаимодействия не са наблюдавани при приемане през устата на ниски дози комбинирани контрацептиви.

Съвместното прилагане на циметидин и будезонид може да доведе до леко покачване на плазмената концентрация на будезонид, което обаче е без клинично значение.

Съвместното прилагане с омепразол не променя фармакокинетиката на будезонид.

На теория не могат да бъдат изключени потенциални взаимодействия със синтетичните смоли, които свързват стероиди, напр. холестирамин, както и с антиацидни средства. При едновременното им приемане с *Budenofalk*[®] такива взаимодействия могат да доведат до намаляване ефекта на будезонид. Ето защо тези лекарствени продукти не следва да се приемат едновременно, а поотделно - през интервал от два часа.

4.6. Бременност и кърмене

Budenofalk[®] може да бъде използван по време на бременност, особено през първия триместър, само след внимателна преценка на възможния риск спрямо потенциалната полза. При жените в детородна възраст следва да се изключи наличие на бременност преди започване на лечението с *Budenofalk*[®], а по време на неговото приемане трябва да се взимат подходящи противозачатъчни мерки. Тъй като не е известно дали будезонид преминава в майчиното мляко, не следва да се кърми по време на лечението с *Budenofalk*[®].

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

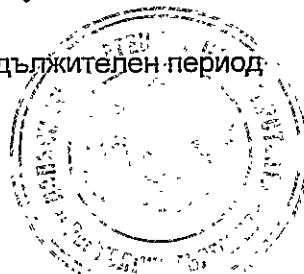
Такива ефекти не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Рядко срещани нежелани реакции, включително изолирани случаи (<1/10,000):

- метаболитни нарушения: оттоци на долните крайници, синдром на Кушинг
- нарушения на нервната система: мозъчен псевдотумор с оток на папилата на зрителния нерв в юношеска възраст.
- Заболявания на мускули и скелета: генерализирани мускулни болки и слабост, остеопороза.

Някои от тези нежелани реакции са наблюдавани след продължителен период на лечение.



Понякога могат да се появят ефекти, които са типични за системните глюкокортикоиди. Тези нежелани реакции зависят от дозировката, продължителността на лечение, съвместното или предшестващото лечение с други глюкокортикоиди и от индивидуалната чувствителност.

Клиничните проучвания показват, че честотата на страничните ефекти, свързани с глюкокортикоидното лечение, е по-ниска при *Budenofalk*[®] (приблизително наполовина), отколкото при перорално лечение с еквивалентна дозировка на преднизолон.

Кожа:

алергичен екзантем, червени стрии, петехии, екхимози, стероидно акне, забавено заздравяване на рани, контактен дерматит

Мускули и скелет:

асептична некроза на кости (главата на бедрената кост или на раменната кост)

Очи:

глаукома, катаракта

Психично състояние:

депресия, раздразнителност, еуфория

Стомашночревен тракт:

стомашни оплаквания, язва на дванадесетопръстника, панкреатит

Метаболизъм:

Синдром на Cushing: лунообразно лице, затлъстяване на торса, захарен диабет, понижен глюкозен толеранс, задръжка на натрий с образуване на отоци, увеличена екскреция на калий, липса на активност или атрофия на надбъбречната кора, забавяне на растежа у децата, нарушена секреция на половите хормони (напр. аменорея, хирзутизъм, импотентност).

Съдова система:

хипертония, повишен риск от тромбоза, васкулит (синдром на отнемане след дълготрайно лечение)

Имунна система:

Смущения в имунния отговор (напр. повишен риск от инфекции)

4.9. Предозиране

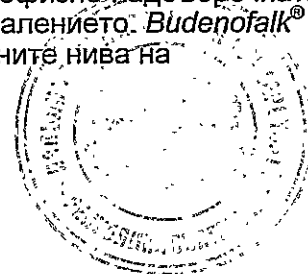
Засега не са известни случаи на предозиране с будезонид. Предвид свойствата на будезонид, съдържащ се в *Budenofalk*[®], вероятността да настъпи предозиране, водещо до токсични увреждания е малка.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Точният механизъм на действие на будезонид при лечението на болест на Крон не е напълно изяснен. Данните от клинично-фармакологични и контролирани клинични проучвания показват, че начина на действие на будезонид се базира на локалното действие върху чревната лигавица.

Будезонид е мощен локално действащ глюкокортикоид с противовъзпалителен ефект. В дози еквивалентни на системните глюкокортикоиди, будезонид води до сигнификантно по-слаба супресия на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос и има по-слабо въздействие върху маркерите на възпалението. *Budenofalk*[®] в доза 3 mg оказва дозозависимо влияние върху плазмените нива на



кортизола. При използването на препоръчителната доза 3x3 mg будезонид на ден нивото на кортизол в плазмата е по-ниско в сравнение с това при приложение на еквивалентна доза системни глюкокортикоиди.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Капсулата на *Budenofalk*[®] съдържа устойчиви на стомашния сок гранули. Абсорбцията им започва след период на начална фаза от 2-3 часа. При здрави доброволци и при болни с болест на Крон максимални плазмени концентрации (приблизително 1-2 ng/ml) са измерени около 5 часа след прием на 1 капсула *Budenofalk*[®] 3 mg преди хранене. Максимална абсорбция се наблюдава в терминалния илеум и цекум /най-често засяганите области на възпаление при болест на Крон/.

Освобождаването на будезонид от *Budenofalk*[®] при болни с илеостома е сравнимо с това при здрави хора или пациенти с болест на Крон и около 30-40% от освободения будезонид може да бъде намерен в илеостомния сак. Това показва, че значително количество будезонид от *Budenofalk*[®] ще бъде транспортирано нормално в колона. Едновременния прием на храна може да забави гастроинтестиналния пасаж с около 2-3 часа. При тези случаи периода на началната фаза е около 4-6 часа, но не се променя скоростта на абсорбция.

Разпределение:

Будезонид е с голям обем на разпределение/приблизително 3l/kg/. Свързването с плазмените белтъци е средно 85-90%.

Биотрансформация:

Будезонид претърпява значителна трансформация в черния дроб /приблизително 90%/ до два основни метаболита, 6β-хидрокси-будезонид и 16α-хидрокси-преднизолон, които са по-ниска глюкокортикоидна активност (< 1%) от тази на будезонид.

Елиминиране:

Средното време на полуживот е около 3-4 часа.

Бионаличността на будезонид след перорално приложение при здрави доброволци и болни с болест на Крон е приблизително 9-13%. Клирънсът на будезонид е приблизително 10-15 l/min.

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

В зависимост от типа и тежестта на чернодробното заболяване, метаболизма на будезонид през CYP3A при тези пациенти може да бъде намален. Както при пациенти с автоимунен хепатит, така и при пациенти с нарушена чернодробна функция, системната бионаличност на будезонид може да бъде увеличена. С подобряване на чернодробната функция се нормализира и метаболизма на будезонид. Площите под кривата плазмена концентрация-време (AUCs) са били средно 3 пъти по-високи след многократно приложение на 3x3 mg будезонид дневно.

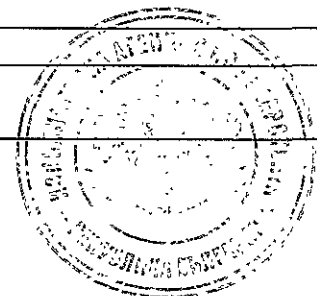
Системната бионаличност на будезонид е сигнификантно по-висока при пациенти с напреднала първична билиарна цироза (ПБЦ IV стадии) в сравнение с ранните стадии на заболяването (ПБЦ I/II);

5.3. Предклинични данни за безопасност

- *Остра токсичност*

Острата токсичност на будезонид е изследвана при плъхове и мишки. Получени са следните резултати:

| LD ₅₀ (mg/kg) | перорално | подкожно |
|--------------------------|-----------|----------|
| Мишки | 800 | – |
| Плъхове | 400 | 20 |



- **Субхронична и хронична токсичност**

След повторно перорално прилагане на будезонид у плъхове (дозата е сравнима с прилаганата у хората) се наблюдава намаляване на броя на левкоцитите (особено на лимфоцитите) и инволюция на тимуса. Наблюдаваха се белези на инактивитетна атрофия на надбъбречната кора. В млечните жлези бе отбелязана усилена пролиферация на млечните канали и секреторна активност. Продължителното проучване (104 седмици) показва намаляване на хематокрита, хемоглобина и червените кръвни клетки у женски плъхове. Групата със същата дозировка показва тенденция към увеличен брой на неутрофилите и намаляване на лимфоцитите, еозинофилите и еритроцитите. Броят на лимфоцитите бе значимо намален (имуносупресивен ефект) само у мъжките животни, които показаха и леко увеличение на алкалната фосфатаза. При кучета бе наблюдавано намаление на хематокрита, повишени концентрации на алкалната фосфатаза и на аланинаминотрансферазата, атрофия на надбъбречната кора и лимфната система, увеличена маса на миокарда и повишено съдържание на гликоген в черния дроб (увеличение на черния дроб).

- **Мутагенност**

Будезонид не показва мутагенни ефекти в серия от изследвания *in vitro* и *in vivo*.

- **Карциногенност**

Мъжките плъхове, които бяха третирани с будезонид до 104 седмици, показаха леко повишен брой на базофилните чернодробни огнища в сравнение с контролните животни. Проучването за карциногенност показва значимо повишена заболяемост от първични хепатоцелуларни карциноми (0,025 и 0,05 mg/kg дневно), астроцитомии (мъжки плъхове, 0,05 mg/kg дневно) и тумори на млечната жлеза (женски плъхове, 0,05 mg/kg дневно). Чернодробните тумори се развиват вероятно поради анаболния ефект и поради повишения обменен товар на черния дроб. Резултатите показаха общ за класа ефект, в който участват вероятно глюкокортикостероидни рецептори.

- **Токсичност върху репродуктивността**

Будезонид показва увреждане на фертилността у плъхове, повишена следимплантационна загуба и удължена бременност. Проучванията върху ембриотоксичността у плъхове и зайци показа белези на зависещи от дозата ембриотоксични ефекти (дефекти по вътрешните органи и скелета).

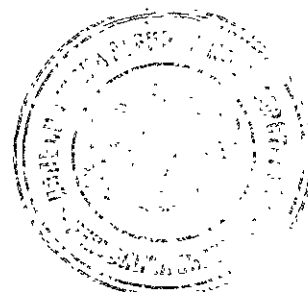
6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните средства

Povidone K25, lactose monohydrate, sucrose, talk, maize starch, methacrylic acid, methylmethacrylate copolymer (1:1), methacrylic acid, methylmethacrylate copolymer (1:2), poly(ethylacrylic acid, methylmethacrylate, trimethylammonium ethylmethacrylate chloride) (1:2:0.1) and poly(ethylacrylate, methylmethacrylate, trimethylammonium ethylmethacrylate chloride) (1:2:0.2) (= Eudragit L, S, RS and RL), dibutylphthalate, titanium dioxide (E171), water, gelatin, erythrosine (E172), sodium laurilsulphate.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни несъвместимости засега.



- 6.3. Срок на годност**
3 години
- 6.4. Специални условия за съхранение**
Да се съхранява при температура под 25°C.
- 6.5. Данни за опаковката**
Блистерни ленти от алуминиево фолио и PVC/PVDC, поставени в картонени кутии по 50 и 100 капсули.
- 6.6. Препоръки при употреба**
Няма.
- 7. Име и адрес на притежателя за разрешението за употреба**
Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79108 Freiburg
P.O. Box 6529
D-79041 Freiburg
Germany
- 8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**
20000708
- 9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)**
17.11.2000 г.
- 10. Дата на (частична) актуализация на текста**
Март 2003 г.

