

Қазақстан Республикасы

Денсаулық сақтау және

әлеуметтік даму министрлігі

Медициналық және

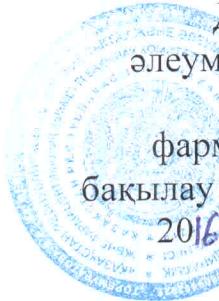
фармацевтикалық қызметті

бақылау комитеті Төрағасының

2016 ж. “ 12 ” 01

№ 000031 бұйрығымен

БЕКІТІЛГЕН



**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

БУДЕНОФАЛЬК

Саудалық атауы

Буденофальк

Халықаралық патенттелмеген атауы

Будесонид

Дәрілік түрі

Капсулалар, 3 мг

Құрамы

Бір капсула құрамында

белсенді зат – 3 мг микронизирленген будесонид,

қосымша заттар: қант пеллеттері, лактоза моногидраты, повидон K25,

Эудрагит L100, Эудрагит S 100, Эудрагит RS, Эудрагит RL,

триэтилцитрат, тальк

Капсула қабығының құрамы: желатин, тазартылған су, титанның

қостотығы (E171), эритрозин (E127), темірдің қызыл totығы (E172),

темірдің қара totығы (E172), натрий лаурилсульфаты.

Сипаттамасы

Қызғылт түсті корпусы мен қақпағы бар қатты желатинді капсулалар №1.

Капсуланың ішінде - ақ түсті сфералық пеллеттер

Фармакотерапиялық тобы

Диареяға қарсы препараттар. Қабынуға қарсы ішек препараттары.

Жергілікті қолдануға арналған глюокортикоидтар. Будесонид.

АТХ коды A07EA06

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі:

Буденофальк пеллеттері арнаулы қабығы болуына орай асқазан сөлінің әсеріне төзімді, сінуді 2-3 сағатқа баяулатады.

Тамақтанар алдында Буденофальк 1 капсуласын бір рет қабылдаудан кейін дені сау сыналушыларда да, Крон ауруы бар пациенттерде де препаратты қабылдағаннан кейін шамамен 5 сағаттан соң плазмада буденосидтің 1-2 нг/мл ең жоғары деңгейі өлшенді. Ең жоғары босап шығуы мықын және соқыр ішектерде, Крон ауруы кезіндегі негізгі қабыну ошақтарында жүреді.

Бір мезгілде ас ішу асқазан-ішек жолы арқылы өтуді 2-3 сағатқа баяулатуы мүмкін. Бұл жағдайда сіңуінің баяулауы 4-6 сағатқа жуық құрайды.

Таралуы:

Буденосидтің таралу көлемі жоғары болады (шамамен 3 л/кг). Плазма ақуыздарымен байланысуы, орта есеппен, 85-90% құрайды.

Биотрансформациясы:

Будесонид глюокортикоидтық белсенділігі әлсіз метаболиттерге дейін бауырда (шамамен 90%) қарқынды метаболизденеді. Будесонидпен салыстырғанда негізгі метаболиттер глюокортикоидтарының әсері 1%-дан аз бұз-гидроксибudesонид пен 16-гидроксипреднизолон құрайды.

Шығарылуы:

Жартылай шығарылуының орташа кезеңі шамамен 3-4 сағат құрайды. Жүйелі жетімділігі дені сау еріктілерде және ішектің қабыну ауруларымен науқастарда аш қарынға 9-13% шамасын құрайды. Будесонид клиренсі 10-15 л/мин жуық құрайды. Будесонид шығарылмайды немесе бүйрек арқылы мардымсыз мөлшерде ғана шығарылады.

Пациенттердің арнаулы топтары (бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер):

Будесонидтің едәуір бөлігі бауырда метаболизденеді. Бұл пациенттерде, бауыр ауруларының типі мен ауырлығына қарай, CYP3A арқылы жүретін будесонид метаболизмі төмендеуі мүмкін, соның салдарынан жүйелік белсенді будесонид үлесі көбейген.

Фармакодинамикасы

Ішектің қабыну ауруларын емдеуде будесонид әсерінің нақты механизмі әлі де толық айқындалмаған. Клиникалық фармакология мен басқа да бақыланатын клиникалық зерттеулердің нәтижелері будесонидтің, ең алдымен, ішекте қосымша әсер ететін жергілікті нүктелер арқылы әрекет ететініне сенімді дәлелдер береді. Будесонид жергілікті қабынуға қарсы әсері жоғары глюокортикоид болып табылады.

Будесонид жүйелі белсенді глюокортикоидтар тиімділігімен салыстырылған дозасында гипоталамус-гипофиз-бүйрек үсті осінің болымсыз бәсендегіне әкеледі және қабыну маркёрлеріне аз әсер көрсетеді.

Буденофальк 3 мг плазмада кортизол деңгейіне дозаға тәуелді әсерін көрсетеді. Ол 3x3 мг будесонид/күніне ұсынылатын дозасында жүйелі белсенді глюокортикоидтардың баламалы дозасынан едәуір төмен.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Крон ауруы бар пациенттердегі клиникалық зерттеу

Терминалдық мықын ішегіне және/немесе өрлемелі жиекті ішекке әсер ететін женілден орташа дәрежеге дейінгі Крон ауруымен ($200 < \text{CDAI} < 400$) науқастардағы қосарлы анонимді және қосарлы көшірмелі рандомизацияланған зерттеуде бір тәуліктік доза (9 мг OD) түріндегі 9 мг будесонид пайдаланылатын емдеу тиімділігі күніне үш рет (3 мг TID) 3 мг будесонид пайдаланылған еммен салыстырылды.

Бастапқы тиімділік шегі 8-ші аптада ремиссияға ($\text{CDAI} < 150$) жеткен пациенттер үлесінде болды.

Зерттеуде барлығы 471 пациент қамтылды (толық талдау жинағы, FAS), 439 пациент талдау жинағы хаттамасына (PP) сәйкес болды. Екі емдеу тобының бастапқы сипаттамаларында ешқандай маңызды айырмашылық байқалмаған. Расталған талдауда OD тобында болып, 9 мг қабылдаған 71,3% және TID (PP) тобында 3 мг қабылдаған 75,1% пациент ремиссияға жетіп ($P: 0,01975$), OD 9 мг будесонид тиімділігінің TID 3 мг будесонидтен аз екенін көріністеді.

Аталған препаратқа қатысты ешқандай курделі жағымсыз әсерлер мәлімделмеген.

Колданылуы

- мықын және/немесе өрлемелі жиекті ішекте шоғырланған ауырлығы женіл немесе орташа дәрежедегі Крон ауруында (кешенді ем кұрамында);
- аутоиммундық гепатитте
- коллагенозды колитте

Асқазан-ішек жолының жоғарғы бөлімдерін закымдайтын Крон ауруына шалдыққан пациенттерде Буденофальк препаратымен емдеу тиімсіз. Өзінің жергілікті әсері себебінен, препарат аурудың ішектен тыс, мысалы, теріде, көзде немесе буындарда көрініс беретін симптомдарында (экстраішектік) тиімсіз болады.

Колдану тәсілі және дозалары

Крон ауруы

18 жастан асқан ересектер:

Ұсынылатын тәуліктік доза – күніне бір рет үш капсуладан таңертең немесе күніне 3 рет 1 капсуладан (таңертең, күннің ортасында, кешке), егер бұл пациентке ыңғайлы болған жағдайда тамақтануға дейін.

Коллагенозды колит

18 жастан асқан ересектер:

Ұсынылатын тәуліктік доза – күніне үш капсуладан таңертең таңғы ас алдында (будесонидтің 9 мг тәуліктік дозасына сәйкес).

Аутоиммунды ғепатит

Ремиссияға жету үшін 18 жастан асқан ересектерге ұсынылатын тәуліктік дозасы – күніне 3 рет (таңертең, күннің ортасында, кешке) 1 капсуладан.

Ремиссия кезеңінде (ремиссия сақталу үшін) 18 жастан асқан ересектерге ұсынылатын тәуліктік дозасы – күніне 2 рет (таңертең және кешке) 1 капсуладан. Егер осы емделу кезінде ALT және/немесе AST мәні жоғарыласа, онда дозаны күніне 3 капсулаға дейін арттыру керек.

Азатиопринді көтере алатын науқастарда ремиссия сақталу үшін азатиопринді будесонидпен біріктіру керек.

Капсулаларды тамактанудан 30 минут бұрын, оларды бүтіндей жұтып және жеткілікті сұйықтық мөлшерімен (150-200 мл) ішіп, қабылдау қажет. Жұтынуы қындаған пациенттер капсуланы ашып, оның ішіндегісін сұйықтықтың жеткілікті мөлшерімен (бұл орайда препарат тиімділігі кемімейді) қабылдауына болады.

Крон ауруы кезінде емдеу курсы – 8 апта. Әдетте, әсері 2-4 апта өткенде басталады.

Аутоиммундық гепатитті емдеуде, ремиссияға жетуден кейін, ем кемінде 24 ай жалғасуы тиіс. Егер биохимиялық ремиссия тұракты болса, ал бауыр биопсиясы қабыну белгілерін көрсетпесе, емдеуді тоқтатуға болады.

Препарат қабылдауды күрт тоқтатуға болмайды. Дозаны біртіндеп азайту қажет. Бірінші аптада доза күніне 2 капсулаға дейін (таңертең және кешке 1 капсула) азайтылуы тиіс. Екінші аптада тек таңертең 1 капсула. Емдеуді кейіннен тоқтата тұруға болады.

Жағымсыз әсерлері

Жиі (>1/100 1<1/10 дейін):

- Күшинг синдромы, глюкоза көтерімділігінің бұзылуы, қант диабеті, артериялық гипертензия, ісінулері бар натрий іркілісі, калий экскрециясының жоғарылауы, бүйрек үсті бездері қыртысының атрофиясы, қызыл жолақтар, стероидты белеулер, жыныс гормоны секрециясының бұзылуы (мысалы, аменорея, гирсутизм, импотенция)
- инфекциялық аурулар туындау қаупінің жоғарылауы
- бұлшықеттер мен тамырлардың ауыруы, бұлшықет әлсіздігі және құрысулар, остеопороз
- бас ауыру
- депрессия, ашуашаңдық, эйфория
- аллергиялық бәртпе, петехиялар, экхимоздар, жарапардың баяу жазылуы, жана спалы дерматит

Өте сирек, жекелеген хабарламаларды қоса (<1/10000):

- балалардағы өсу кідірісі
- глаукома, катаракта
- асқазан аумағындағы жайсыздық, асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасы, панкреатит, іш қату
- сүйектің асептикалық некрозы (орган жілік және иық сүйегінің басы)
- жалған ми ісігі, кейде жасөспірімдердегі оптикалық диск ісінуімен

- мінез-құлыққа да әсер ететін әртүрлі психиатриялық аурулар
- тромбоздар қаупінің жоғарылауы, васкулит, ұзак өмдеуден кейінгі тоқтату синдромы
- шаршау, дімкәстану

Кейде жүйелік глюокортикоидтарға тән жағымсыз әсерлер туындауы мүмкін. Бұл жағымсыз әсерлер дозаға, өмдеу ұзақтығына, басқа глюокортикоидтармен бұрын жүргізілген емге және жеке сезімталдыққа байланысты болады.

Клиникалық зерттеулер Буденофальк қабылдау кезіндегі глюокортикоидтық жағымсыз әсерлер жиілігінің преднизолонның баламалы дозасын ішу арқылы қабылдау кезіндегіден төмен екенін көрсеткен.

Жүйелік белсенді глюокортикоидтардан жергілікті тиімді будесонидке ауысқанда ішектен тыс аурулар (әсіресе, терінің және буындардың) өршуі мүмкін.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- будесонидке немесе препараттың басқа компоненттеріне аса жоғары сезімталдық
- жергілікті ішек инфекциялары (бактериялар, зендер, амебалар, вирустар туғызған)
- бауыр циррозы
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- қалқанша без патологиясы бар пациенттер

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Фармакодинамикалық өзара әрекеттесулері:

Жүрек гликозидтері

Гликозид әсері калий тапшылығы есебінен күшеюі мүмкін.

Nесеп айдайтын дәрілер

Калий шығарылуы күшеюі мүмкін.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулері:

P450 цитохромы:

- CYP3A4 тежегіштері

Кетоконазолды күніне бір рет 200 мг дозада бір мезгілде ішу арқылы қолдану плазмада будесонид концентрациясының (бір реттік доза 3 мг) шамамен 6 есе артуына алып келген.

Будесонид қабылдаудан кейін шамамен 12 сағаттан соң кетоконазол қабылдағанда будесонид концентрациясы шамамен 3 есеге ұлғайған. Қолда бар деректер дозалау жөнінде нұсқаулар беруге мүмкіндік бермейтіндіктен, бұл біріктірілімнен аулақ болған жөн.

Ритонавир, итраконазол, кларитромицин және грейпфрут шырыны сияқты басқа да күшті CYP3A4 тежегіштері плазмада будесонид концентрациясын арттыруы мүмкін. Сондықтан бір мезгілде қабылдаудан аулақ болған жөн.

- CYP3A4 индукторлары

Карбамазепин мен рифампицин сияқты CYP3A4 индукциялайтын белсенді заттар будесонидтің ішек шырышты қабығына жергілікті әсер етуін қысқартса алады. Будесонид дозасын реттеу қажет болуы мүмкін.

- CYP3A үшін субстраттар

CYP3A4 арқылы метаболизденетін белсенді заттар будесонидпен бәсекелестікте болады. Егер бәсекелес заттың CYP3A-мен едәуір жоғары тектестігі болса, бұл плазмадағы будесонидтің жоғары концентрациясына әкелуі мүмкін. Егер будесонид CYP3A-мен күштірек байланысты болса, бұл плазмадағы бәсекелес заттар концентрациясының артуына әкелуі мүмкін. Сондықтан бәсекелес заттар дозасын түзету қажет болуы мүмкін. Эстрогендер немесе ішуге арналған ұрықтануға қары дәрілерді бір мезгілде қабылдаған әйелдерде плазмадағы кортикостероидтар деңгейінің артуы және олардың әсерінің күшеюі білінген. Бұл, дегенмен, ұрықтануға қары біріктірілген дәрілердің төмен дозаларын қабылдаудан кейін байқалмаған.

Стандартты дозада циметидин мен будесонидті бір мезгілде қолдану будесонид фармакокинетикасына төмен, клиникалық мәнсіз әсерін көрсетеді. Омепразолды бірге қабылдау будесонид фармакокинетикасына ықпал етпейді.

Стероидтарды байланыстыратын белсенді заттар

Холестирамин және антацидтер сияқты стероидтарды байланыстыратын синтетикалық шайырлармен өзара әрекеттесу жоққа шығарылмайды. Будесонидпен бір мезгілде қабылдағанда бұл будесонид ықпалының әлсіреуіне әкелуі мүмкін. Сондықтан бұл препараттарды бір мезгілде емес, кемінде 2 сағат аралықпен қабылдау керек.

Айрықша нұсқаулар

Буденофалькпен емдеу, әдеттегі ішуге арналған стероидты емнен ерекшелігі, жүйелік стероидтар деңгейінің төмендеуіне алып келеді. Сондықтан пациентті стероидты емнің басқа түрінен ауыстыру стероидтардың жүйелік деңгейінің өзгеруімен байланысты симптомдарға әкеледі.

Егер пациентте төменде аталатын аурулардың біреуі бар болса, сак болу керек: туберкулез, артериалық гипертензия, қант диабеті, остеопороз, пептидті ойық жара (асқазан немесе он екі елі ішектің), глаукома, катаракта, глюкокортикоидтардың жағымсыз әсерлері болуы мүмкін басқа жағдайлар, отбасылық сыртартқыдағы қант диабеті немесе глаукома кезінде.

Препаратты жоғары дозаларда ұзақ уақыт пайдалану Күшинг синдромы, бүйрек үсті бездері функциясының бәсендешеуі, өсу кідірісі, сүйек тіні минералдық тығыздығының төмендеуі, катаракта, глаукома сияқты жүйелік жағымсыз стероидты әсерлерге, өте сирек - әртүрлі психикалық/мінез-құлықтық әсерлерге әкелуі мүмкін.

Инфекциялар

Қабынуды және иммунитет жүйесін бәсендету инфекцияның даму қаупін және олардың ауырлық дәрежесін арттырады. Глюокортикоидтық ем кезінде бактериялар, зендер, амебалар мен вирустық инфекциялардың белсенділену қаупін ескерген жөн. Клиникалық көрінісі әдеттегідей болмауы мүмкін. Сепсис және туберкулез сияқты ауыр инфекциялардың бүркемеленуі, соңдықтан да, оларды анықтамас бұрын ілгерілеген сатысына жетуі мүмкін.

Желшешек:

Желшешекте айрықша сақ болу керек, өйткені әдетте жеңіл өтетін ауру иммунитеті әлсіреген адамдар өмірі үшін тіпті өліммен аяқталатын қатер төндіретін бағыт алуды мүмкін. Бұл ауруға әлі шалдықпаған пациенттер желшешек немесе белдемелі теміреткі бар адамдармен жақын қатынаста болмауы тиіс. Жұқтырған жағдайда дереу дәрігерге қаралу керек. Кортикостероидтар алатын немесе олардың желшешек жұқтыруы мүмкін болса, желшешек иммуноглобулинімен пассивті иммунизация жасау көрсетіледі. Иммунизация жұқпа жұқтырудан кейін 10 күн ішінде жасалуы тиіс. Егер желшешешек диагнозы расталса, шұғыл және арнайы емдеу талап етіледі. Кортикостероидтық ем тоқтатылмауы тиіс, дозалануын арттыруға болады.

Қызылаша:

Қызылашға шалдыққан пациентпен қатынаста болған иммунитет жүйесі әлсіреген пациенттер жұқпа жұқтырудан кейін мүмкіндігінше тез арада иммуноглобулинмен ем алуды тиіс.

Тірі вакциналар:

Тірі вакциналарды кортикостероидтармен ұзак уақыт ем алатын тұлғаларға енгізуге болмайды. Басқа вакциналарды енгізуден кейін антиденелер түзілуі төмендеуі мүмкін.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер:

Препаратты әлсіз немесе орташа бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде пайдалану кезінде сақ болу керек.

Циррозсыз бауыр ауруларына шалдыққан пациенттерде Будесонид күндізгі 9 мг дозасында жақсы көтерімді болады. Циррозсыз бауыр аурулары немесе бауыр функциясының болымсыз бұзылулары бар пациенттер үшін дозалау туралы арнайы нұсқаулар керек емес. Басқа да глюокортикоидтар сияқты, будесонидтің шығарылуы бауыр функциясының бұзылуы ауыр және жүйелік бюджетімділігі жоғары пациенттерде төмендеуі мүмкін; демек, ондай пациенттерге будесонидпен емделу қарсы көрсетілімді.

Басқалар:

Кортикостероидтар гипоталамус-гипофиз-адреналдық жүйенің бәсендеуін туындағып, стресті азайтуы мүмкін. Операциялық араласу алдында, басқа да стресс жағдайларында жүйелі глюокортикоидтарды қосымша тағайындау ұсынылады.

Кетоконазолмен немесе басқа СҮРЗА4 тежегіштерімен қатарлас емдемеу керек.

Буденофальк құрамында лактоза мен сахароза бар. Сирек түкым қуалайтын галактозаны, фруктозаны көтере алмаушылығы, лактаза жеткіліксіздігі, сахараза-изомалтаза тапшылығы немесе глюкоза-галактозаның мальабсорбция синдромы бар пациенттер Буденофальк қабылдамауы тиіс. Аutoиммундық гепатиті бар пациенттерге будесонид дозасын ретке келтіру үшін трансаминалардың (АЛТ, АСТ) сарысулық деңгейін жүйелі түрде (емделудің алғашқы айында әр 2 апта сайын, артынан әр 3 ай сайын) анықтау керек.

Буденофальк пайдаланылғанда допинг бақылауының оң нәтижелеріне әкелуі мүмкін.

Жүктілік және лактация

Буденофальк препаратын жүктілік кезінде қолдану тәжірибесі жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде репродуктивтік жүйеге қатысты уыттылығы көрініс беруі мүмкін. Бала туу жасындағы әйелдерде Буденофалькпен ем басталғанша жүкті болу мүмкіндігі жоққа шығарылуы тиіс, ал емделу кезінде контрацепцияның сенімді әдістері қолданылуы тиіс.

Егер Буденофальк тағайындау үшін дәйекті себептер болмаса, жүктілік кезінде препарат қабылдаудан бас тарту керек. Жүктілік кезінде будесонид қолдану нәтижелері туралы толық емес деректер ғана бар. Жүкті әйелдердің басым көпшілігінде ингаляциялық будесонид пайдалану нәтижелері теріс болмаса да, Буденофалькпен емдеу кезінде қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы будесонидті ингаляция арқылы қолдану кезіндегіден жоғары болуы ықтимал.

Емшектен қоректендіру

Будесонид ана сүтіне өтеді (ингаляциядан кейін бөлінуі жөнінде деректер бар). Буденофальк емдік дозаларын пайдалану кезінде емшектегі балаға болымсыз ғана әсер етуі күтіледі. Бала емізу немесе емшектен шығару немесе будесонидпен емделуден бас тарту шешімі емшекпен қоректендірудің сәбиге пайдасы мен емдеудің әйелге пайдасының ескерілуімен мүқият таразылануы тиіс.

Педиатрияда қолдану

18 жасқа дейінгі балаларда бұл дәрілік түр қолданылмайды. Препаратты балаларда қолдану тәжірибесі шектеулі.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор басқа механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Автокөлік басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуіне ешқандай зерттеулер жүргізілмеген.

Артық дозалануы

Қазіргі уақытқа дейін артық дозалану және уыттану жағдайлары білінбеген.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті/поливинилдихлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 капсуладан салады.

Пішінді 2, 5 немесе 10 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

25° С-ден аспайтын температурада сақтау керек
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Тіркеу куәлігінің иесі

Др. Фальк Фарма ГмбХ

Лайненвеберштр, 5

79108 Фрайбург, Германия

Тел. +49 761-1514-0

Факс +49 761-1514-321

Эксклюзивті өкілі

Альпен Фарма АГ

Берн, Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Альпен Фарма» ЖШС

Алматы қ., Жетісу-2 ы/а, 80 үй, 54 пәтер

Тел./факс + 7 727 2265306

E-mail: info.kazakhstan@alpenpharma.com

