

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БУДЕСОНІД-ІНТЕЛІ

(BUDESONID-INTELI)

Склад:

діюча речовина: budesonid;

1 доза містить 50 мкг або 200 мкг будесоніду мікронізованого;

допоміжні речовини: кислота олеїнова, етанол безводний, 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA-134a).

Лікарська форма. Інгаляція під тиском, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості:

на випуск: для дозування 50 мкг/доза: біла суспензія;

для дозування 200 мкг/доза: біла суспензія з типовим запахом та смаком.

Протягом терміну придатності: для обох дозувань: біла суспензія.

Фармакотерапевтична група.

Інгаляційні засоби, що застосовуються для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Глюкокортикоїди. Код АТХ R03B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Будесонід – це активний синтетичний глюкокортикоїд, що застосовується для лікування алергічних і запальних захворювань дихальних шляхів. Виявляє незначну мінералокортикостероїдну активність. Належить до препаратів пролонгованої дії з можливістю одноразового дозування. Будесонід характеризується місцевою протизапальною дією за рахунок високої ліпофільності і здатності проникати внутрішньоклітинно, зв'язуватися з глюкокортикоїдними рецепторами. Механізм дії будесоніду полягає в утворенні комплексів з глюкокортикоїдними рецепторами цитоплазми. Гормонрецепторні комплекси проникають у ядра клітин-мішеней (еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити), зв'язуються з ДНК і активують гени, які відповідають за продукцію ліпокортину. Ліпокортин є інгібітором фосфоліпази A2 – ферменту, що пригнічує синтез медіаторів запалення: гістаміну, лейкотрієнів, цитокінів.

У тканинах дихальних шляхів будесонід утворює кон'югати з ефірами жирних кислот, які накопичуються в клітинах. Коли концентрація будесоніду в клітинах зменшується, стероїдні ефіри жирних кислот руйнуються під впливом ліпази. Будесонід, що вивільнився, здатний утворювати гормонорецепторні комплекси, які обумовлюють розвиток протизапальної дії препарату. Здатність будесоніду утворювати кон'югати із жирними кислотами пояснює механізм місцевої протизапальної активності уповільненого типу і високий рівень терапевтичної ефективності препарату.

Препарат має більшу спорідненість із глюкокортикоїдними рецепторами бронхів порівняно з беклометазону пропіонатом, відповідно має більш високу місцеву протизапальну і протиалергічну активність. Значне поліпшення показників функції зовнішнього дихання відзначається через кілька днів (7-10 днів) від початку лікування. Будесонід не впливає на гладку мускулатуру бронхів. Препарат зменшує гіперреактивність бронхів, пригнічує ранню фазу алергічної реакції (після досить тривалого застосування) і пізню фазу реакції, таким чином попереджаючи напади астми. Будесонід також зменшує бронхоспазм, спричинений фізичним зусиллям, холодним повітрям або сірчаним ангідридом.

Фармакокінетика. Препарат швидко абсорбується після інгаляційного застосування. 34 % застосованої дози осаджується в легенях. Абсолютна системна доступність становить 39 % введеної дози. Максимальні концентрації будесоніду в плазмі досягаються через 30 хв після інгаляції. Об'єм розподілу становить приблизно 2-3 л/кг. Метаболізм більшої частини будесоніду (приблизно 90 %) відбувається в печінці за участі ензиму CYP3A4, внаслідок чого утворюються метаболіти з низькою глюкокортикостероїдною активністю.

Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів 6-бета-гідроксибудесоніду та 16-альфа-гідроксибудесоніду становить менше 1 % порівняно з активною речовиною. Приблизно 90 % прийнятої дози переходить у неактивний стан вже під час першого проходження через печінку. Метаболізм у легенях незначний. У дорослих період напіввиведення препарату з плазми становить у середньому 2 години, у дітей – 1,5 години. Зв'язування будесоніду з білками плазми крові коливається від 85 до 90 %. Виводиться із сечею (70 %) і жовчю. Оскільки основна дія будесоніду відбувається в дихальних шляхах, немає даних про зв'язок між концентрацією препарату в плазмі та ефективністю його дії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бронхіальна астма.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм будесоніду відбувається переважно за участю CYP3A4, внаслідок чого інгібітори цього ферменту, наприклад, кетоконазол та ітраконазол, можуть підвищувати системну експозицію будесоніду (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні

властивості»). Оскільки дані щодо дозування відсутні, рекомендується уникати супутнього застосування цих препаратів. Якщо це неможливо, інтервал між застосуванням цих лікарських засобів має бути якомога довшим. Слід також враховувати можливість зниження дози будесоніду. Існує ймовірність, що інші потужні інгібітори CYP3A4 також призводять до суттєвого підвищення рівня будесоніду в плазмі.

Обмежені дані щодо подібної взаємодії з високими дозами інгальційного будесоніду демонструють, що при супутньому застосуванні ітраконазолу в дозі 200 мг один раз на добу введення інгальційного будесоніду (одноразова доза 1000 мкг) призводить до суттєвого підвищення концентрації речовини у плазмі крові (в середньому у 4 рази).

У жінок, які одночасно приймали естрогени чи гормональні контрацептиви, підвищувалася концентрація будесоніду в плазмі крові і посилювався ефект кортикостероїдів, однак при застосуванні будесоніду разом із низькими дозами комбінованих пероральних контрацептивів цей ефект був відсутній.

Циметидин має нерізко виражений пригнічувальний вплив на печінковий метаболізм будесоніду, однак це явище не має клінічного значення.

Через можливе пригнічення функції надниркових залоз тест зі стимуляцією АКТГ (адено-кортикотропного гормону) для діагностики гіпофізарної недостатності може давати помилкові результати (низькі значення).

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з активною або неактивною формою туберкульозу легень та грибковими або вірусними інфекціями дихальних шляхів.

Пацієнти без залежності від стероїдів. Терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 10 днів. Пацієнтам з надмірною продукцією слизового секрету в бронхах спершу можна застосовувати короткочасний (близько 2 тижнів) додатковий курс пероральних кортикостероїдів. Після курсу пероральних препаратів достатнім лікуванням може бути застосування будесоніду як монотерапії.

Пацієнти із залежністю від стероїдів. Починати перехід з пероральних стероїдів на будесонід можна, коли пацієнт перебуває у відносно стабільній фазі захворювання. У таких випадках приблизно протягом 10 днів будесонід використовують у комбінації з пероральним стероїдом у дозі, яку застосовували до того.

Після цього дозу пероральних стероїдів слід поступово зменшувати (наприклад, на 2,5 мг преднізолону чи еквівалента щомісяця), доки не буде досягнуто найнижчої можливої дози. У багатьох випадках можливе повне заміщення пероральних стероїдів будесонідом.

Під час переходу з терапії пероральними стероїдами на будесонід у більшості випадків спостерігається зменшення системної дії кортикостероїдів, що може призвести до появи симптомів алергії або артриту, таких як риніт, екзема та м'язово-суглобовий біль. При цих станах необхідно призначити специфічне лікування. У поодиноких випадках можливі такі

симптоми, як стомленість, головний біль, нудота, блювання, які вказують на системну недостатність глюкокортикостероїдів. У таких випадках інколи може бути потрібне тимчасове підвищення дози перорального стероїду.

Як і у випадках з іншими видами інгаляційної терапії, безпосередньо після застосування дози може виникнути парадоксальний бронхоспазм. Якщо виникають тяжкі реакції, слід зробити переоцінку лікування та, за необхідності, розпочати альтернативну терапію.

У пацієнтів, яким була необхідна невідкладна терапія кортикостероїдами у високих дозах або тривале лікування інгаляційними кортикостероїдами у найвищій рекомендованій дозі, також існує ризик розвитку порушення функції надниркових залоз. У цих пацієнтів у разі тяжкого стресу можуть виникати симптоми надниркової недостатності. У стресових ситуаціях чи на період планового оперативного втручання можна призначити додаткову системну кортикостероїдну терапію.

При застосуванні будь-якого інгаляційного кортикостероїду можуть виникати системні ефекти, особливо при призначенні високих доз протягом тривалого періоду. Ймовірність виникнення таких ефектів значно менша при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів, ніж пероральних. Можливі системні ефекти включають синдром Іценка-Кушинга, кушингоїдні риси, пригнічення функції надниркових залоз, затримку росту у дітей, зниження мінеральної щільності кісток, катаракту і глаукому, рідше – ряд психологічних і поведінкових розладів, у тому числі психомоторну гіперактивність, порушення сну, занепокоєння, депресію або прояви агресії (особливо у дітей). Тому дозу інгаляційних кортикостероїдів слід титрувати до найменшої ефективної дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми.

Будесонід не призначений для швидкого усунення гострих епізодів бронхіальної астми, що вимагають застосування інгаляційних бронходилататорів короткої дії. Якщо у пацієнта лікування бронходилататорами короткої дії неефективне або якщо вони потребують більшої кількості інгаляцій, ніж звичайно, необхідне медичне втручання. У такій ситуації слід розглянути питання посилення звичайної терапії, наприклад, за рахунок збільшення дози інгаляційного будесоніду чи додавання бета-агоніста тривалої дії або призначення курсу пероральних глюкокортикостероїдів.

Зниження печінкової функції може впливати на виведення глюкокортикостероїдів з організму, оскільки зменшується швидкість виведення та збільшується системна експозиція. Необхідно враховувати про можливий розвиток побічних ефектів.

У пацієнтів, які застосовують високі дози екстреної кортикостероїдної терапії, або при тривалому лікуванні максимальною рекомендованою дозою інгаляційних кортикостероїдів може підвищуватися ризик порушення функції надниркової залози. У таких пацієнтів при сильному стресі можливе виникнення ознак і симптомів недостатності надниркових залоз. Потрібно розглянути необхідність додаткового застосування системних кортикостероїдів у періоди стресу або при плановій операції. Ці пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність носити із собою карту, в якій зазначено, що їм може знадобитися стероїд. Лікування додатковими системними стероїдами або лікарським засобом Будесонід-Інтелі не слід припиняти раптово.

Однак плазматичний кліренс після внутрішньовенного введення будесоніду був однаковий у пацієнтів із цирозом печінки та у здорових добровольців. Після перорального прийому системна біодоступність будесоніду зростала внаслідок погіршення печінкової функції за рахунок зниження пресистемного метаболізму. Клінічне значення цих змін для лікування будесонідом остаточно не з'ясоване, оскільки дані щодо інгаляційного препарату відсутні, але

можна очікувати підвищення рівня в плазмі, а отже, і підвищення ризику системних небажаних реакцій.

Відомо показали, що пероральний прийом кетоконазолу та ітраконазолу (відомих інгібіторів активності CYP3A4 в печінці та слизовій оболонці кишечника) спричиняє зростання системної експозиції будесоніду. Слід уникати супутнього лікування кетоконазолом, ітраконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ або іншими потужними інгібіторами CYP3A4. Якщо це неможливо, інтервал між застосуванням цих лікарських засобів має бути якомога довшим. Також слід розглянути можливість зменшення дози будесоніду (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

На тлі лікування інгаляційними кортикостероїдами може розвиватися кандидоз ротової порожнини. Ця інфекція може потребувати застосування відповідних протигрибкових препаратів, а для деяких пацієнтів може виникнути необхідність припинення лікування (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

При застосуванні інгаляційних стероїдів пацієнтам слід промивати ротову порожнину водою після кожного введення дози, що зумовлено ризиком інфікування ротової частини глотки грибовою мікрофлорою.

Попередження: прийом будесоніду спортсменами може дати позитивний результат аналізу на допінг.

Діти

Вплив на ріст

У дітей, яких протягом тривалого часу лікують інгаляційними кортикостероїдами, рекомендований регулярний моніторинг росту. Якщо ріст сповільнюється, терапію слід переглянути з метою зниження дози інгаляційного кортикостероїду до найнижчої можливої дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми. Користь від терапії кортикостероїдами слід ретельно зважити з урахуванням можливого ризику пригнічення росту. Крім того, важливо направити пацієнта на консультацію до дитячого пульмонолога.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування будесоніду під час вагітності вимагає ретельного зважування користі для жінки порівняно з ризиком для плода. Інгаляційним глюкокортикостероїдам слід надавати перевагу над пероральними глюкокортикостероїдами з огляду на меншу вираженість системних ефектів при застосуванні у дозах, необхідних для досягнення однакового ефекту з боку органів дихання.

Період годування груддю

Будесонід проникає у грудне молоко. Однак при застосуванні терапевтичних доз будесоніду не очікується жодного впливу на дитину, яка знаходиться на грудному годуванні. Будесонід можна застосовувати під час годування груддю.

Підтримуюче лікування інгаляційним будесонідом (200 або 400 мкг двічі на добу) у жінок з

бронхіальною астмою, які годують груддю, призводить лише до незначної системної експозиції будесоніду у дітей, які знаходяться на грудному годуванні.

Беручи до уваги відомості про будесонід для інгаляційного введення і той факт, що будесонід демонструє лінійні ФК-властивості в межах інтервалів терапевтичних доз після назального, інгаляційного, перорального або ректального введення, очікується, що у дітей, яких годують груддю, експозиція будесоніду при застосуванні у терапевтичних дозах буде низькою.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Будесонід не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовується тільки у вигляді інгаляцій.

Діти віком від 5 до 12 років: 200-800 мкг щоденно, у 2-4 прийоми.

Дорослі (включаючи пацієнтів похилого віку) та діти віком від 12 років: 200-1600 мкг щоденно, у 2-4 прийоми.

Після досягнення бажаного клінічного ефекту підтримуюча доза повинна бути поступово зменшена до мінімальної дози, необхідної для контролю симптомів.

Після кожної інгаляції пацієнт повинен прополоскати рот водою.

Вказівки щодо правильного використання:

Перед використанням аерозолі необхідно перевірити термін придатності препарату. Якщо інгалятор новий або не використовувався протягом кількох днів, необхідно добре струснути його і випустити одну дозу в повітря, аби переконатися, що він працює.

1.Зняти кришку з дозатора (рис. 1). 2. Тримати інгалятор вертикально, як показано на рис.1. 3. Струснути інгалятор протягом 20 секунд (рис. 2). 4. Притиснути губи до дозатора (рис. 3) і повністю видихнути. 5. Натиснути на аерозольний контейнер, як показано на рис. 4, одночасно зробивши глибокий вдих ротом.	
---	---

6. Після вдиху затримати дихання для максимального проникнення препарату.
7. Якщо необхідно, продовжити декілька секунд і повторити процедуру знову (3, 4).
8. Закрити кришкою після застосування.

Пластиковий адаптер необхідно регулярно чистити. Для очищення дістати металевий контейнер і промити адаптер у теплій (не гарячій) воді з милом.

Старанно сполоснути, висушити адаптер і зібрати пристрій. Після збирання закрити кришкою.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям віком до 5 років.

Передозування.

При тривалому застосуванні високих доз можуть виникнути такі системні ефекти глюкокортикостероїдів, як гіперкортицизм (набряки, припухлість обличчя) та пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Електролітний дисбаланс повинен бути усунений за допомогою застосування діуретиків, які не впливають на калій, такі як спіронолактон і триамтерен.

Побічні реакції.

Частота побічних ефектів представлена нижче відповідно до наступних критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Інфекційні і паразитарні захворювання

Часто: орофарингеальний кандидоз.

Рідко: пневмонія (у хворих з ХОЗЛ (хронічні обструктивні захворювання легень)).

З боку імунної системи.

Рідко: реакції гіперчутливості негайного та відстроченого типу (у тому числі висипання, контактний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк і анафілактична реакція).

З боку ендокринної системи.

Рідко: ознаки і симптоми системних ефектів кортикостероїдів, у тому числі пригнічення функції надниркових залоз і затримка росту*.

З боку психіки.

Рідко: психомоторна гіперактивність, порушення сну, агресивність, дратівливість, психоз.
зміна поведінки (переважно у дітей).

Нечасто: занепокоєння, депресія.

З боку нервової системи

Нечасто: тремор**.

З боку органів зору

Нечасто: катаракта.

Невідомо: глаукома.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння

Часто: кашель, захриплість, подразнення горла.

Рідко: дисфонія, бронхоспазм, захриплість***.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Рідко: синці.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини

Невідомо: спазми м'язів.

* див. нижче розділ «Діти»;

** на основі періодичності, про яку повідомляли клінічні випробування;

*** зрідка у дітей.

-

Опис окремих побічних реакцій

Кандидоз у ротоглотці виникає внаслідок відкладення лікарського засобу. Ополіскування ротової порожнини водою після кожної інгаляції мінімізує цей ризик.

Як і при будь-якій інгаляційній терапії, дуже рідко можливий розвиток парадоксального бронхоспазму (див. розділ «Особливості застосування»).

Існує підвищений ризик розвитку пневмонії у пацієнтів з діагностованим уперше ХОЗЛ, які починають лікування інгаляційними кортикостероїдами. Однак зважена оцінка восьми зведених клінічних досліджень не продемонструвала підвищеного ризику пневмонії. Результати перших семи з цих восьми досліджень були опубліковані у вигляді окремого метааналізу.

На тлі застосування інгаляційних кортикостероїдів може виникати системний ефект, зокрема якщо високі дози приймають протягом тривалого часу. Цей ефект є значно менш ймовірним при інгаляційному лікуванні, ніж при застосуванні пероральних кортикостероїдів. Можливий

системний ефект включає зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Ефект, вірогідно, залежить від дози, часу експозиції, одночасного та попереднього лікування кортикостероїдами, а також індивідуальної чутливості.

Діти

Через ризик затримки зростання у дітей необхідно проводити контроль росту у педіатричних пацієнтів, як описано у розділі «Особливості застосування».

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Балон під тиском – не проколювати. Не кидати до вогню, навіть порожній балон.

Берегти від впливу прямих сонячних променів. Не зберігати поблизу джерел тепла.

Не заморожувати.

Упаковка.

Алюмінієвий балон на 200 доз (10 мл) по 50 мкг/доза або 200 мкг/доза будесоніду кожна, з пластиковим адаптером та кришкою у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЛАБОРАТОРІО АЛЬДО-ЮНІОН, С.Л./LABORATORIO ALDO-UNION, S.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Баронеса де Малда, 73, 08950 Есплугес де Ллобрегат, Барселона, Іспанія/Baronesa de Malda, 73, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

Заявник.

ЗАТ «ІНТЕЛІ ГЕНЕРІКС НОРД»/JSC «INTELI GENERICS NORD».

Місцезнаходження заявника.

Вул. Шейминишкю 3, 09312, Вільнюс, Литва/Seimyniskiu 3, 09312, Vilnius, Lithuania.