

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC) BUDENOFALK®

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ BUDENOFALK

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά Η μία κάψουλα εντεροδιαλυτή περιέχει 3 mg βουδεσονίδη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Κάψουλες εντεροδιαλυτές

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ήπιας ή μέσης βαρύτητας νόσο του CROHN που εντοπίζεται στον τελικό ειλεό και το ανιόν κόλον.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Κάψουλες που περιέχουν εντεροδιαλυτά σφαιρίδια, ανθεκτικά στην επίδραση του γαστρικού οξέος, για χορήγηση από το στόμα.

Οι κάψουλες πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες με λίγο νερό πριν από τα γεύματα.

Ενήλικες :

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κατά την ενεργό φάση της νόσου είναι μία κάψουλα χορηγούμενη 3 φορές την ημέρα (πρωί, μεσημέρι και απόγευμα) για διάστημα μέχρι 8 εβδομάδων. Για πρόληψη υποτροπών μία κάψουλα χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική δραστηριότητα της νόσου και να χορηγείται η χαμηλότερη απαιτούμενη δόση για το έλεγχο των συμπτωμάτων.

Η δοσολογία των καψουλών BUDENOFALK πρέπει να μειώνεται βαθμιαία, πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Παιδιά : Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία από τις κάψουλες BUDENOFALK στα παιδιά.

Ηλικιωμένοι : Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία σε κάποια από τα συστατικά του φαρμάκου.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλούς οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαρεία νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την μετάταξη των ασθενών από την συμβατική συστηματική θεραπεία με στεροειδή σε κάψουλες BUDENOFALK μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα που σχετίζονται με την αλλαγή της συστηματικής δόσης του στεροειδούς.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και βρίσκονται σε ασυνήθιστες καταστάσεις stress απαιτούν αυξημένη δόση ταχέως δρώντων κορτικοστεροειδών, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πάροδο του stress.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα κλινικά σημεία λοιμώξεων, και νέες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της χρήσης των. Πιθανόν να παρουσιαστεί μειωμένη αντίσταση κατά των λοιμώξεων και ανικανότητα του οργανισμού να περιορίσει τις λοιμώξεις όταν χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώσουν τις συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις και γι' αυτό το λόγο δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά την εμφάνιση τέτοιων λοιμώξεων εκτός και αν χρειάζονται για τον έλεγχο φαρμακευτικών αντιδράσεων που οφείλονται στην αμφοτερικίνη Β.

Επιπλέον έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης επέφερε καρδιακή διόγκωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η παρατεταμένη χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει οπίσθιο υποκαψικό καταρράκτη, γλαύκωμα και πιθανή βλάβη του οπτικού νεύρου και μπορεί να υποβοηθήσει την εγκατάσταση δευτερογενούς οφθαλμικής λοίμωξης που οφείλεται σε μύκητες ή ιούς.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπευαισθησίας σε παρεντερική κυρίως χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε χορήγηση κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα ιδίως αν ο ασθενής έχει ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα.

Αναφορές στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν μια προφανή σχέση μεταξύ της χρήσης κορτικοστεροειδών και ρήξης τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Γι' αυτό το λόγο η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Μέτριες ή μεγάλες δόσεις υδροκορτιζόνης ή κορτιζόνης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατακράτηση χλωριούχου νατρίου και ύδατος και αυξημένη αποβολή καλίου. Υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να συμβούν τα φαινόμενα αυτά με τα συνθετικά ανάλογα εκτός αν χορηγούνται αυτά σε υψηλές δόσεις. Μπορεί να απαιτηθεί περιορισμός της χρήσης του άλατος στις τροφές και χορήγηση καλίου.

Όλα τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την απέκκριση του ασβεστίου.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν λανθάνουσα αμοιβάδωση. Γι αυτό συνιστάται να αποκλειστεί η λανθάνουσα ή η εν ενεργεία αμοιβαδική λοίμωξη πριν αρχίσει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη διάρροια.

Η χρήση του κορτικοστεροειδούς σε ενεργό φυματίωση πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις κεραυνοβόλου ή κεχροειδούς φυματίωσης στις οποίες τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία.

Αν θεωρηθεί ότι ενδείκνυται χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση ή θετική δοκιμασία με φυματίνη, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών γιατί μπορεί να υπάρξει επανεργοποίηση της νόσου. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοπροφύλαξη.

Παιδιά που ευρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι περισσότερο επιρρεπή σε λοιμώξεις σε σχέση με τα υγιή παιδιά.

Η ανεμοευλογία και η ιλαρά, για παράδειγμα, μπορεί να έχουν βαρύτερη ή ακόμα και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κορτικοστεροειδή.

Παιδιά ή ενήλικες που δεν έχουν προσβληθεί από τα ανωτέρω νοσήματα αλλά βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν να εκτίθενται σε ανεμοευλογία και ιλαρά και αν τυχόν εκτεθούν σε αυτά τα νοσήματα να συμβουλευονται ιατρό. Σε περίπτωση έκθεσης στα νοσήματα αυτά, πιθανόν να ενδείκνυται θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη εναντίον του ιού ανεμοευλογιάς-ζωστήρος (VZIG) ή με έτοιμη προς χρήση ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) ανάλογα με την περίπτωση. Αν εμφανισθεί ανεμοευλογία πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με αντιικά φάρμακα.

Προφύλαξη

Η προκαλούμενη από το φάρμακο δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να μειωθεί με βαθμιαία μείωση των δόσεων. Αυτός ο τύπος ανεπάρκειας μπορεί να διατηρηθεί για μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου σε οιαδήποτε κατάσταση stress που θα προκύψει στην περίοδο αυτή πρέπει να αρχίζει εκ νέου χορήγηση κορτιζόνης. Δεδομένου ότι μπορεί να επηρεαστεί η έκκριση των αλατοκορτικοστεροειδών πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα χλωριούχο νάτριο και/ ή αλατοκορτικοστεροειδή.

Υπάρχει ενίσχυση της δράσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό ή κίρρωση του ήπατος.

Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απλό οφθαλμικό έρπητα λόγω κινδύνου πιθανής διάτρησης.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι μικρότερες δυνατές δόσεις των κορτικοστεροειδών για τη ρύθμιση της υπό θεραπεία παθολογικής κατάστασης και όταν είναι δυνατή η μείωση της δόσης, αυτή πρέπει να γίνεται βαθμιαία.

Μπορεί να παρουσιαστεί ψυχική απορρύθμιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή που κυμαίνεται από ευφορία, αϋπνία, αλλαγή της ψυχικής διάθεσης, διαταραχές της προσωπικότητας και βαρεία κατάθλιψη μέχρι εμφανή ψυχωσικά συμπτώματα. Επίσης προϋπάρχουσα συγκινησιακή αστάθεια ή τάση προς ψύχωση μπορεί να επιδεινωθούν με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε μη ειδική ελκώδη κολίτιδα εφ' όσον υπάρχει πιθανότητα επαπειλούμενης διάτρησης, απόστημα ή άλλη πυογόνος λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, πρόσφατη εντερική αναστόμωση ενεργού ή λανθάνοντος πεπτικού έλκους, νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, οστεοπόρωση και μυασθένεια. Τα συμπτώματα περιτοναϊκού ερεθισμού που ακολουθούν γαστρεντερική διάτρηση σε ασθενείς που παίρνουν μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι ελάχιστα ή να μην υπάρχουν. Λιπώδης εμβολή έχει αναφερθεί σαν πιθανή επιπλοκή του υπερκορτιζονισμού.

Η σωματική ανάπτυξη των νηπίων και των παιδιών που ακολουθούν παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδούς μπορεί να προκαλέσει τόσο συστηματικές όσο και τοπικές αντιδράσεις.

Σημαντική αύξηση πόνου συνοδευόμενου από τοπική διόγκωση, επιπλέον περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης, πυρετό και κακουχία υποδηλώνουν σηπτική αρθρίτιδα.

Αν παρουσιαστεί τέτοια επιπλοκή και επιβεβαιωθεί η διάγνωση της σηπτικής αρθρίτιδας, θα πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Τοπική έγχυση στεροειδούς σε μολυσμένη περιοχή πρέπει να αποφεύγεται. Η κατάλληλη εξέταση του αρθρικού υγρού,

αν υπάρχει, είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό της σηπτικής πορείας.

Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να ενίνονται σε ασταθείς αρθρώσεις. Συχνή ενδοαρθρική ένεση μπορεί να προκαλέσει βλάβη των ιστών της αρθρώσεως. Στους ασθενείς πρέπει να τονίζεται αρκετά η σημασία της μη υπερβολικής χρήσης των αρθρώσεων, παρά τη συμπτωματική ανακούφιση, εφόσον η φλεγμονώδης πορεία παραμένει εν ενεργεία.

Προσοχή στη χορήγηση

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε, σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμοι-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και το χρόνο χορήγησής του στη διάρκεια του 24ώρου, την ημιπερίοδο ζωής του στους ιστούς και τη συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στο άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυχτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα 1 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει "σύνδρομο στέρησης" που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες ή υποτροπή των συμπτωμάτων της θεραπευόμενης νόσου.

Ηλικιωμένοι : Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών και ειδικά οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτης, τάση ανάπτυξης φλεγμονών και λέπτυνση του δέρματος μπορεί να έχουν περισσότερο σοβαρές συνέπειες στους ηλικιωμένους κυρίως κατά τη μακροχρόνια χορήγηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η κινητική της βουδεσονίδης έχει μελετηθεί σε υγιή άτομα, με σιμετιδίνη ή χωρίς, σε δόση 1.000 mg ημερησίως. Μετά από δόση 4 mg από του στόματος οι τιμές της C_{max} (nmol/L) και της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας (%) της βουδεσονίδης, χωρίς ή με σιμετιδίνη, (3,3 έναντι 5,1 nmol/L και 10 έναντι 12% αντιστοίχως), έδωσαν ενδείξεις για μια ελαφρά ανασταλτική δράση της σιμετιδίνης στον μεταβολισμό της βουδεσονίδης. Το γεγονός αυτό έχει μικρή κλινική σημασία.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

Επαγωγείς των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων : Φάρμακα όπως τα βαρβιτουρικά, η φαινυτοΐνη και η ριφαμπικίνη τα οποία επάγουν τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό των γλυκοκορτικοστεροειδών και ως εκ τούτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σταθερές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης επί προσθήκης ή διακοπής της χορήγησης των φαρμάκων αυτών.

Οιστρογόνα : Τα οιστρογόνα μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της υδροκορτιζόνης πιθανώς λόγω αύξησης των πυκνοτήτων της transcortin και επομένως μείωσης της διαθέσιμης ποσότητας υδροκορτιζόνης για μεταβολισμό. Η δράση άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών που δεσμεύονται από την transcortin θα μπορούσε να επιταχίσει με τον ίδιο τρόπο και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτηθεί να ρυθμιστούν οι δόσεις τους αν προστεθούν ή διακοπούν οιστρογόνα σε ένα εφαρμοζόμενο σταθερό θεραπευτικό σχήμα γλυκοκορτικοστεροειδών.

Μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες: Η ταυτόχρονη χορήγηση ελκογόνων

φαρμάκων, όπως η ινδομεθακίνη, με κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης γαστρεντερικού έλκους. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποπροθρομβιναιμία. Παρ' ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με σαλικυλικά και κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ή τη βαρύτητα του γαστρεντερικού έλκους πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η δυνατότητα εμφάνισης της εν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η συγκέντρωση των σαλικυλικών στο αίμα μπορεί να μειωθεί όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή. Παρομοίως, όταν διακόπτεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που λαμβάνουν σαλικυλικά, η συγκέντρωση των σαλικυλικών στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί, ενώ έχει αναφερθεί σπανάιως και δηλητηρίαση δια σαλικυλικών. Η ταυτόχρονη χρήση σαλικυλικών και κορτικοστεροειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες σε οιοδήποτε εκ των φαρμάκων αυτών.

Φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου: Τα προκαλούντα απώλεια καλίου διουρητικά (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη, εθακρινικό οξύ) καθώς και άλλα φάρμακα που προκαλούν ένδεια καλίου όπως η αμφοτερικίνη-B μπορεί να ενισχύσουν την απώλεια καλίου που προκαλείται από τα γλυκοκορτικοστεροειδή ενώ σε ταυτόχρονη χορήγηση με δακτυλίτιδα υπάρχει κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Το κάλιο του ορού του αίματος πρέπει να ελέγχεται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοστεροειδή και φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου.

Αντιχολινεστερασικοί παράγοντες: Αλληλεπίδραση μεταξύ γλυκοκορτικοστεροειδών και αντιχολινεστερασικών παραγόντων όπως οι ambenonium, neostigmine ή pyridostigmine (και προφανώς τα οργανοφωσφορικά αντιχολινεστερασικά φυτοφάρμακα) μπορεί να προκαλέσουν έντονη αδυναμία σε ασθενείς με myasthenia gravis. Εφ' όσον είναι δυνατόν, τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή.

Εμβόλια και ανατοξίνες: Λόγω του ότι τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την ανοσολογική αντίδραση, το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανταπόκριση στις ανατοξίνες και στα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς. Επιπρόσθετα τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό ορισμένων ζωντανών μικροοργανισμών που περιέχονται σε αραιωμένα εμβόλια, ενώ δόσεις μεγαλύτερες των φυσιολογικών μπορεί να επιδεινώσουν νευρολογικές αντιδράσεις προκαλούμενες από ορισμένα εμβόλια. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή οι ασθενείς δεν πρέπει να εμβολιάζονται κατά της ευλογιάς. Η συνήθης χρήση εμβολίων ή ανατοξινών πρέπει γενικά να αναβάλλεται μέχρι να διακοπεί η χορήγηση των κορτικοστεροειδών. Εφ' όσον είναι απαραίτητος ο εμβολιασμός σε ασθενή που υποβάλλεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να χρειαστεί η εκτέλεση ορολογικών δοκιμασιών προς επιβεβαίωση επαρκούς ανοσολογικής ανταπόκρισης καθώς και η επιπρόσθετη χορήγηση δόσεων των εμβολίων ή ανατοξινών.

Αντιπηκτικά από του στόματος: Σπανίως έχει αναφερθεί ότι η κορτιζόνη αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος και ως εκ τούτου αυξάνει και την απαιτούμενη δόση αντιπηκτικών σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση των φαρμάκων αυτών από το στόμα. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Άλλες αλληλεπιδράσεις: Με εφεδρίνη μειώνεται η δραστικότητα των γλυκοκορτικοστεροειδών, με οινόπνευμα ενισχύεται η ελκογόνος δράση τους ενώ με την ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεών τους διότι τα

κορτικοστεροειδή προκαλούν υπεργλυκαιμία και απορρυθμίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Σε έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της βουδεσονίδης, όπως και των άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών, σχετίζεται με ανωμαλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία του ευρήματος αυτού για τον άνθρωπο παραμένει ατεκμηρίωτη. Ωστόσο, όπως και με άλλα φάρμακα, έτσι και για τη χορήγηση καψουλών BUDENOFALK, πρέπει να συνεκτιμάται το όφελος του φαρμάκου στη μητέρα σε σχέση με τον κίνδυνο κάποιας βλάβης για το έμβρυο.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με τη δίοδο της βουδεσονίδης στο μητρικό γάλα. Όταν η θηλάζουσα μητέρα λαμβάνει κορτικοστεροειδή υπάρχει κίνδυνος αναστολής της σωματικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

Να αποφεύγεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά τη κύηση και γαλουχία ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Να χορηγούνται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη υπεραντισταθμίζουν τις πιθανές βλαπτικές επιδράσεις στο έμβρυο ή στο νεογέννητο.

Αν η μητέρα λαμβάνει θεραπευτικές δόσεις κορτικοστεροειδών κατά την κύηση υπάρχει κίνδυνος αναστολής της σωματικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει κορτικοστεροειδή κατά την κύηση πρέπει μετά τη γέννηση να παρακολουθούνται για σημεία φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας.

Τα κορτικοστεροειδή ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα. Μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της ανάπτυξης του θηλάζοντος βρέφους.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση BUDENOFALK κάψουλες στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κάποια επίδραση είναι εν τούτοις απίθανη.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

Παρόλο που οι οπτικές διαταραχές ανήκουν στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις κλινικές μελέτες, οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και μη σοβαρού τύπου. Οι τυπικές παρενέργειες των συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να εμφανιστούν (σημεία τύπου Cushing).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με κάψουλες BUDENOFALK συμπεριλαμβάνουν δυσπεψία, μυικούς σπασμούς, μυικό τρόμο, αίσθημα παλμών, νευρικότητα, θάμβος όρασης, δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνησμός) και διαταραχές στην έμμηνο ρύση.

Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών τύπου στεροειδών είναι σημαντικά μειωμένη (περίπου κατά το ήμισυ) με κάψουλες BUDENOFALK συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με πρεδνιζολόνη, σε ισοδύναμες δόσεις.

Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να γίνεται σταδιακά.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

Διαταραχές ηλεκτρολυτών και ύδατος

Κατακράτηση νατρίου.

Κατακράτηση υγρών.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε επιρρεπή άτομα.

Απώλεια καλίου.

Υποκαλιαιμική αλκάλωση.
Υπέρταση.

Μυοσκελετικές

Μυική αδυναμία.
Μυοπάθεια από στεροειδή.
Μείωση της μυικής μάζας.
Οστεοπόρωση.
Συμπτωστικά κατάγματα των σπονδύλων.
Άσηπτη νέκρωση των κεφαλών του μηριαίου και του βραχιονίου.
Παθολογικά κατάγματα των μακρών οστών.

Γαστρεντερικές

Πεπτικό έλκος με πιθανή διάτρηση και αιμορραγία.
Παγκρεατίτιδα.
Διάταση της κοιλίας.
Ελκώδης οισοφαγίτιδα.

Δερματολογικές

Ελαφρός δασυτριχισμός.
Επιβράδυνση επουλώσεως τραυμάτων.
Λέπτυνση και αύξηση της ευθραυστότητας του δέρματος.
Πετέχειες και εκχυμώσεις.
Ερύθημα του προσώπου.
Αύξηση εφιδρώσεως.
Πιθανή καταστολή δερμοαντιδράσεων.

Νευρολογικές

Σπασμοί.
Αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα της οπτικής θηλής (εικόνα ψευδοόγκου εγκεφάλου) συνήθως μετά τη θεραπεία.
Ίλιγγοι.
Κεφαλαλγία.
Ψυχωσικές εκδηλώσεις.

Ενδοκρινολογικές

Διαταραχές περιόδου.
Ανάπτυξη συνδρόμου του Cushing.
Αναστολή της ανάπτυξης στα παιδιά.
Δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική και υποφυσιακή έλλειψη ανταπόκρισης κυρίως σε περίοδο stress ως επί τραύματος, χειρουργικών επεμβάσεων ή άλλων νοσημάτων.
Μείωση της ανοχής των υδατανθράκων.
Κλινική εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη.
Αύξηση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων σε διαβητικούς ασθενείς.

Οφθαλμικές

Οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης.
Αύξηση ενδοφθalmίου πίεσης.
Γλαύκωμα.
Εξώφθαλμος.

Καρδιαγγειακές

Ρήξη μυοκαρδίου επακόλουθη πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ)

Μεταβολικές

Αρνητικό ισοζύγιο αζώτου οφειλόμενο σε καταβολισμό των πρωτεϊνών και αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου.

Διάφορες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών.

Συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Θρομβοεμβολή

Αύξηση βάρους

Αυξημένη όρεξη

Ναυτία

Κακουχία

Λόξυγγας

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την παρεντερική θεραπεία με κορτικοστεροειδή : Σπάνιες περιπτώσεις τύφλωσης μετά από τοπική έγχυση σε βλάβη στην περιοχή του προσώπου και της κεφαλής. Αύξηση ή ελάττωση της χρωστικής του δέρματος.

Υποδερματική ή δερματική ατροφία.

Στείρο απόστημα.

Έξαρση μετά την ένεση (μετά από ενδοαρθρική χρήση).

4.9. Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με κάψουλες BUDENOFALK, ακόμα και όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις, δεν θεωρείται κλινικό πρόβλημα. Όταν γίνεται χρόνια χρήση υπερβολικών δόσεων μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα, όπως συμπτώματα υπερδοσολογίας κορτικοστεροειδών και καταστολή των επινεφριδίων.

Εάν συμβούν τέτοιες επιδράσεις θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση καψουλών BUDENOFALK σύμφωνα με τις ισχύουσες διαδικασίες διακοπής της παρατεταμένης από του στόματος θεραπείας με συστηματικά στεροειδή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: H02AB16

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοστεροειδών στη θεραπεία της νόσου του Crohn δεν είναι πλήρως κατανοητός. Είναι πιθανώς σημαντικές οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως αναστολή της απελευθέρωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών και αναστολή της ανοσολογικής κυτταρικής αντίδρασης. Η εγγενής δραστηριότητα της βουδεσονίδης, μετρούμενη ως χημική συγγένεια προς τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοστεροειδών, είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη από αυτή της πρεδνιζολόνης. Στοιχεία από κλινικές φαρμακολογικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι κάψουλες BUDENOFALK δρουν, εν μέρει τουλάχιστον, τοπικά.

Αυτό υποστηρίζεται από μία ισοδύναμη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την πρεδνιζολόνη, υπάρχει όμως σημαντικά μικρότερη επίδραση στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια και στους φλεγμονώδεις δείκτες. Στις προτεινόμενες δόσεις οι κάψουλες BUDENOFALK ασκούν σημαντικά μικρότερη επίδραση στις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα κατά τις πρωινές ώρες, στις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα καθόλο το 24ωρο (AUC 0-24 h) και στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης στα ούρα 24ώρου, συγκριτικά με την πρεδνιζολόνη 20-40 mg ημερησίως.

Οι δοκιμασίες με ACTH έχουν δείξει ότι οι κάψουλες BUDENOFALK ασκούν σημαντικά μικρότερη επίδραση στη λειτουργία των επινεφριδίων συγκριτικά με την πρεδνιζολόνη.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βουδεσονίδη έχει υψηλό όγκο κατανομής (περίπου 3 L/kg) και υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 L/min). Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται από 85 – 90 %. Μετά από την από του στόματος λήψη απλής ουσίας σε σφαιρίδια η απορρόφηση είναι ταχεία και φαίνεται ότι είναι πλήρης. Μέσα στις 96 ώρες που ακολουθούν τη χορήγηση 500μg βουδεσονίδης, 45±5% της δόσης ανακτάται από τα ούρα και 30±3% από τα κόπρανα.

Στη συνέχεια η βουδεσονίδη υφίσταται εκτεταμένη βιομετατροπή στο ήπαρ προς μεταβολίτες χαμηλής γλυκοκορτικοστεροειδικής δραστηριότητας.

Η γλυκοκορτικοστεροειδική δραστηριότητα των κυρίων μεταβολιτών, της 6β-υδροξυβουδεσονίδης και της 16α-υδροξυπρεδνιζολόνης, είναι μικρότερη από το 1% της βουδεσονίδης.

Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση είναι πολύ χαμηλή.

Η συστηματική διαθεσιμότητα στους υγιείς είναι περίπου 10% και είναι η ίδια με αυτήν που επιτυγχάνεται μετά από του στόματος λήψη απλής βουδεσονίδης σε σφαιρίδια γεγονός που δείχνει πλήρη απιρρόφηση.

Ένα μεγάλο κλάσμα του φαρμάκου απορροφάται στον ειλεό και στο ανιόν κόλον.

Ο ρυθμός απέκκρισης της βουδεσονίδης που χορηγείται με τη μορφή κάψουλας περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης και ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι κατά μέσο όρο 4 ώρες.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η τοξικότητα των καψουλών BUDENOFALK με στόχο δράσης τον γαστρεντερικό σωλήνα έχει μελετηθεί σε πιθήκους σε δόσεις έως 5 mg/kg (δόσεις μεγαλύτερες ή ίσες κατά 25 φορές της προτεινόμενης ημερήσιας δόσης για τον άνθρωπο) μετά από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση για διάστημα έως 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικές επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα ούτε κατά την μακροσκοπική ούτε κατά την μικροσκοπική (ιστοπαθολογική) εξέταση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος των εκδόχων

Sucrose, starch maize, lactose monohydrate, polyvidone K 25, eudragit L, eudragit S, eudragit RS, eudragit RL, triethyl citrate, talc, titanium dioxide E171, erythrosine E127, red iron oxide E172, black iron oxide E172, gelatin.

6.2. Ασυμβατότητες : Δεν αναφέρονται.

6.3. Διάρκεια ζωής : 3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Οι κάψουλες πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ} \text{C}$

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί με 20 κάψουλες.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Οι κάψουλες θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες με τη βοήθεια νερού. Οι κάψουλες δεν πρέπει να μασώνται.

- 6.7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**
GALENICA A.E., Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά, Τηλ: 210 5281700
- 7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
38813/15-10-2008
- 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
11-3-1998 / 15-10-2008
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**
29-01-2003