

BUDERIS

EXTENDED RELEASE TABLETS

COMPOSITION:

Each delayed and extended release tablet contains 9 mg budesonide.

excipients:Stearic acid, lecithin, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, lactose, silicon dioxide, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer type A and B, talc, triethyl citrate, titanium dioxide.

MECHANISM OF ACTION:

BUDERIS, a delayed and extended-release tablet, is coated with polymer film, which breaks down at or above pH 7.0. The tablet core contains budesonide with polymers that provide for extended release of budesonide. Budesonide has a high topical glucocorticosteroid (GCS) activity and substantial first-pass elimination. The formulation contains budesonide in an extended release tablet core. The tablet core is enteric coated to protect dissolution in gastric juice which delays budesonide release until exposure to a pH ≥ 7 in the small intestine. Upon disintegration of the coating, the core matrix provides extended release of budesonide in a time dependent manner.

INDICATIONS:

BUDERIS is indicated for the induction of remission in patients with active, mild to moderate ulcerative colitis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

The recommended dosage for the induction of remission in adult patients with active, mild to moderate ulcerative colitis is 9 mg taken orally once daily in the morning with or without food for up to 8 weeks. BUDERIS should be swallowed whole and not chewed, crushed or broken.

CONTRAINDICATIONS:

BUDERIS is contraindicated in patients with hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients of BUDERIS. Anaphylactic reactions have occurred with other budesonide formulations.

PHARMACOKINETICS:

Absorption:

Following single oral administration of BUDERIS 9 mg in healthy subjects, the time to peak concentration (T_{max}) on average was 13.3 \pm 5.9 hours.

Food Effect:

A food-effect study involving administration of BUDERIS to healthy volunteers under fasting conditions and with a high-fat meal indicated that the C_{max} was decreased by 27% while there was no significant decrease in AUC. Additionally, a mean delay in absorption lag time of 2.4 hours is observed under fed conditions.

Distribution:

Plasma protein binding is estimated to be 85 to 90%.

Metabolism:

Following absorption, budesonide is subject to high first-pass metabolism (80 - 90%). Budesonide is rapidly and extensively biotransformed, mainly by CYP3A4. The plasma elimination half-life, t_{1/2}, after administration of intravenous doses ranges between 2.0 and 3.6 hours.

Excretion:

Budesonide is excreted in urine and feces in the form of metabolites. The major metabolites are mainly renally excreted, intact or in conjugated forms. No unchanged budesonide is detected in urine.

ADVERSE REACTIONS:

Systemic glucocorticosteroid use may result in the following:

- Hypercorticism and Adrenal Suppression
- Symptoms of steroid withdrawal in those patients transferring from Systemic Glucocorticosteroid Therapy
- Immunosuppression
- Increased Systemic Glucocorticosteroid Susceptibility
- Other Glucocorticosteroid Effects

Adverse reactions occurring in the incidence of 2% or more:

Headache, nausea, decreased blood cortisol, upper abdominal pain, fatigue, flatulence, abdominal distention, acne, urinary tract infection, arthralgia, constipation.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression:

When glucocorticosteroids are used chronically, systemic effects such as hypercorticism and adrenal suppression may occur. Glucocorticosteroids can reduce the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress. Since BUDERIS is a glucocorticosteroid, general warnings concerning glucocorticosteroids should be followed.

Transferring Patients from Systemic Glucocorticosteroid Therapy:

Care is needed in patients who are transferred from glucocorticosteroid treatment with higher systemic effects to glucocorticosteroids with lower systemic effects, such as BUDERIS, since symptoms attributed to withdrawal of steroid therapy, including those of acute adrenal suppression or benign intracranial hypertension, may develop. Adrenocortical function monitoring may be required in these patients and the dose of glucocorticosteroid treatment with high systemic effects should be reduced cautiously.

Immunosuppression:

Patients who are on drugs that suppress the immune system are more susceptible to infection than healthy individuals. Chicken pox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible patients or patients on immunosuppressant doses of glucocorticosteroids. In patients who have not had these diseases, particular care should be taken to avoid exposure.

Glucocorticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infection, untreated fungal, bacterial, systemic viral or parasitic infections.

Replacement of systemic glucocorticosteroids with BUDERIS may unmask allergies (e.g., rhinitis and eczema), which were previously controlled by the systemic drug.

Increased Systemic Glucocorticoid Susceptibility:

Reduced liver function affects the elimination of glucocorticosteroids, and increased systemic availability of oral budesonide has been demonstrated in patients with liver cirrhosis.

Other Glucocorticosteroid Effects:

Caution should be taken in patients with hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma or cataracts, or with a family history of diabetes or glaucoma, or with any other condition where glucocorticosteroids may have unwanted effects.

DRUG INTERACTIONS:

Interaction with CYP3A4 inhibitors:

Concomitant oral administration of ketoconazole (a known inhibitor of CYP3A4 activity in the liver and in the intestinal mucosa) caused an eight-fold increase of the systemic exposure to oral budesonide. If treatment with inhibitors of CYP3A4 activity (such as ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, erythromycin) is indicated, discontinuation of the BUDERIS should be considered. After extensive intake of grapefruit juice (which inhibits CYP3A4 activity predominantly in the intestinal mucosa), the systemic exposure for oral budesonide increased about two times. Ingestion of grapefruit or grapefruit juice should be avoided in connection with BUDERIS administration.

Oral contraceptives containing ethinyl estradiol, which are also metabolized by CYP3A4, do not affect the pharmacokinetics of budesonide. Budesonide does not affect the plasma levels of oral contraceptives (ie, ethinyl estradiol).

Inhibitors of Gastric Acid Secretion:

Since the dissolution of the coating of BUDERIS is pH dependent, the release properties and uptake of the compound may be altered when BUDERIS is used after treatment with gastric acid reducing agents (e.g., PPIs, H₂-blockers and antacids).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS:

Pregnancy:

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Budesonide should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nonteratogenic Effects: Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving glucocorticosteroids during pregnancy. Such infants should be carefully observed.

Nursing Mothers:

Since there are no data from controlled trials on the use of BUDERIS by nursing mothers or their infants, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from BUDERIS, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue BUDERIS, taking into account the clinical importance of BUDERIS to the mother.

Pediatric Use:

Safety and effectiveness of BUDERIS in pediatric patients have not been established. Glucocorticosteroids, such as BUDERIS may cause a reduction of growth velocity in pediatric patients.

Geriatric Use:

BUDERIS should be used cautiously in elderly patients due to the potential for decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Hepatic Impairment:

Patients with moderate to severe liver disease should be monitored for increased signs and/or symptoms of hypercorticism. Discontinuing the use of BUDERIS should be considered in these patients.

Renal Impairment

The pharmacokinetics of budesonide in patients with renal impairment has not been studied. Intact budesonide is not renally excreted, but metabolites are to a large extent, and might therefore reach higher levels in patients with impaired renal function.

OVERDOSAGE:

Reports of acute toxicity and/or death following overdosage of glucocorticosteroids are rare. Treatment consists of immediate gastric lavage or emesis followed by supportive and symptomatic therapy.

If glucocorticosteroids are used at excessive doses for prolonged periods, systemic glucocorticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression may occur. For chronic overdosage in the face of severe disease requiring continuous steroid therapy, the dosage may be reduced temporarily.

Single oral budesonide doses of 200 and 400 mg/kg were lethal in female and male mice, respectively. The signs of acute toxicity were decreased motor activity, piloerection and generalized edema.

STORAGE:

Store at 25°C; excursions permitted to 15 - 30°C, Protect from light and moisture.

Keep the container tightly closed.

PACKAGING:

Bottle of 30 extended release tablets.

Le 399



Rev. No: 11704

THIS IS A MEDICAMENT
<ul style="list-style-type: none">- The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction is dangerous for you.- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN

Council of Arab Health Ministers

Arab Pharmacists Association

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

بوديريس

مضغوطات مديدة التحرر

التركيب:

كل مضغوظة مؤخرة و مديدة التحرر تحتوي على ٩ ملغ بوديزونايد.

السواغات: حمض الشمع، ليسيتين، ميكروكريستاللين سيللوز، هيدروكسي بروبييل سيللوز، لاكلوز، سيليكون داي أوكسيد ، شمعات مغنيزيوم، بوليمر حمض الميتاكريليك نمط A و B، تالك، تري اينيل سيترات، تيتانيوم داي أوكسيد.

آلية التأثير:

إن مضغوظات بوديريس هي مضغوظات مؤخرة و مديدة التحرر مليسة بفيلم بوليميري يتفكك في درجة حموضة ٧ أو أعلى. تحوي نواة المضغوظة على بوديزونايد مع بوليميرات التي تؤمن التحرر المديد للبوديزونايد.

يمتلك بوديزونايد فعالية قشرية سكرية موضعية عالية وإطراح بالمرور الأول. يتضمن المستحضر بوديزونايد على شكل مضغوظات مكونة من قالب مديد التحرر. يكون قالب المضغوظات مليس بتلييس معوي لحمايتها من الانحلال في العصارة المعدية حيث يتم تأخير تحرر بوديزونايد حتى يتم التعرض لـ PH أكبر أو يساوي ٧ في الأمعاء الدقيقة. حين يتفتم التلييس يؤمن القالب تحرر مديد للبوديزونايد اعتمادا على الزمن.

الاستطيبات:

يستطب بوديزونايد في تحريض الشفاء لدى المرضى الذين لديهم التهاب كولون تقرحي فعال خفيف إلى متوسط.

الجرعة وطريقة الإعطاء:

إن الجرعة المنصوص بها لتحريض الشفاء لدى المرضى البالغين الذين لديهم التهاب كولون تقرحي فعال خفيف إلى متوسط هي ٩ ملغ تؤخذ مرة يوميا صباحا مع أو بدون طعام لمدة تصل إلى ٨ أسابيع. يجب بلع بوديريس بشكل كامل بدون مضغ أو تحطيم أو كسر.

مضادات الاستطباب:

يعتبر بوديريس مضاد استطباب لدى المرضى الذين لديهم فرط حساسية للبوديزونايد أو أي من مكونات مستحضر بوديريس . كما يعتبر مضاد استطباب عند حدوث حساسية لمستحضرات بوديزونايد الأخرى.

الحرائك الدوائية:

الامتصاص:

بعد الإعطاء الفموي لجرعة مفردة من بوديريس ٩ ملغ لدى المتطوعين الأصحاء، الزمن اللازم للوصول إلى ذروة التركيز (Tmax) بشكل متوسط هو ١٢,٢ ± ٥,٩ ساعة،

تأثير الطعام:

إن دراسة تأثير الطعام المتضمنة استخدام بوديريس لمتطوعين أصحاء في حالة الصيام وبعد وجبة عالية الدسم بينت بأن التركيز الأعظمي نقص بنسبة ٢٧٪ بينما لم يكن هناك نقصان واضح في المساحة تحت المنحني. بالإضافة إلى حدوث تأخير في الامتصاص بمعدل ٤,٤ ساعة في حالة تناول الطعام قبل الدواء.

التوزع:

تقدر نسبة الارتباط بروتينات البلازما بحوالي ٨٥٪ إلى ٩٠٪ .

الاستقلاب:

يخضع بوديزونايد بعد الامتصاص للاستقلاب بالمرور الكبدي الأول بنسبة عالية (٨٠-٩٠٪). يستقلب بوديزونايد بشكل سريع وكبير بواسطة أنزيم السيوكروم CYP3A4 بشكل رئيسي. إن نصف العمر الإطراحي البلازمي T½ بعد إعطاء جرعات وريدية يتراوح بين ٢ و ٢,٦ ساعة.

الإطراح:

يطرح بوديزونايد في البول والبراز على شكل مستقلبات، وهي تطرح بشكل رئيسي عن طريق البول بشكلها الحر أو المرتبط. لم يتم تحديد بوديزونايد غير المتغير في البول.

التأثيرات الجانبية:

يمكن أن ينتج عن استخدام الغلوكوكورتيكوستيرويدات الجهازية ما يلي:

- فرط إفراز قشر الكظر والكبت الكظري.
- أعراض سحب الستيروئيدات لدى المرضى المنقولين من المعالجة الجهازية بالغلوكوكورتيكوستيروئيدات.
- الكبت المناعي.
- زيادة الحساسية للغلوكوكورتيكوستيروئيدات الجهازية.
- التأثيرات الأخرى للغلوكوكورتيكوستيروئيدات.

التأثيرات الجانبية التي تحدث بنسبة ٢٪ أو أكثر:

صداع، غثيان، نقصان كورتيزول الدم، ألم بطني علوي، تعب، نفخة، توسع البطن، عد، إنتان السبيل البولي، ألم مفصلي، إمساك.

التحذيرات والاحتياطات:

فرط إفراز قشر الكظر وكبت المحور الكظري:

عند استخدام غلوكوكورتيكوستيروئيدات بشكل مزمن، يمكن أن تحدث التأثيرات الجهازية مثل فرط إفراز قشر الكظر والكبت الكظري. تنقص الغلوكوكورتيكوستيروئيدات استجابة المحور الكظري النخامي الومثائي للشدة. لأن بوديريس من الغلوكوكورتيكوستيروئيدات فإنه يجب إتباع التحذيرات العامة للكورتيكوستيروئيدات.

نقل المريض من المعالجة الجهازية بكورتيكوستيروئيدات:

يجب أخذ الحذر لدى المرضى الذين يتم نقلهم من المعالجة بالغلوكوكورتيكوستيروئيدات التي تمتلك تأثيرات جهازية كبيرة إلى الغلوكوكورتيكوستيروئيدات التي تمتلك تأثيرات جهازية كبيرة إلى الغلوكوكورتيكوستيروئيدات التي لها تأثيرات جهازية قليلة مثل بوديريس، وذلك لأن أعراض متعلقة بسحب الستيروئيدات ممكن أن تحدث مثل تثبيط الكظر الحاد أو ارتفاع الضغط داخل القحف الحميد. يمكن أن يكون ضروريا قياس وظيفة قشر الكظر لدى هؤلاء المرضى ويجب إنقاص جرعة الغلوكوكورتيكوستيروئيدات التي لها تأثيرات جهازية كبيرة بحدز.

التثبيط المناعي:

إن المرضى الذين يتناولون أدوية مثبطة للمناعة هم أكثر عرضة للإنتانات من المرضى الأصحاء. إن الجدرى والحصبة على سبيل المثال، يمكن أن تكون شديدة وحتى قاتلة لدى المرضى المؤهبين أو الذين يتناولون جرعات مثبطة للمناعة من غلوكوكورتيكوستيروئيدات. لدى المرضى الذين ليس لديهم هذه الأمراض، يجب أخذ الحذر والحيطه لتجنب التعرض لها.

زيادة الحساسية للغلوكوكورتيكوستيروئيدات الجهازية:

إن الإخلل في وظيفة الكبد تؤثر في إطراح الغلوكوكورتيكوستيروئيدات حيث ظهرت زيادة في التوافر الجهازي للبوديزونايد الفموي لدى المرضى الذين لديهم تشمع كبدي.

التأثيرات الأخرى للغلوكوكورتيكوستيروئيدات:

يجب أخذ الحذر لدى المرضى الذين لديهم فرط ضغط، سكري، تخلخل عظام، قرحة هضمية، زرق أو ساد، لدى المرضى الذين لديهم قصة عائلية لسكري أو زرق، أي حالة أخرى يكون للغلوكوكورتيكوستيروئيدات تأثيرات غير مرغوبة فيها.

التداخلات الدوائية:

التداخل مع مثبطات CYP3A4:

إن الإعطاء الفموي المترافق مع كيتوكونازول (مثبط لنشاط CYP3A4 في الكبد وفي مخاطية الأمعاء) يسبب زيادة التعرض الجهازي للبوديزونايد الفموي بمقدار ٨ أضعاف. في حال تم وصف المعالجة بمثبطات CYP3A4 (مثل كيتوكونازول، إتراكونازول، ريتونايفر، إندينايفر، ساكوينافير، إريثرومايسين) فإن إيقاف المعالجة ببوديريس يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار. بعد تناول الكبير لعصير الكريفون (الذي يثبط نشاط CYP3A4 بشكل رئيسي في مخاطية الأمعاء) يزداد التعرض الجهازي للبوديزونايد الفموي بمعدل ضعفين. يجب تجنب تناول الكريفون أو عصير الكريفون أثناء استخدام بوديريس .

مثبطات إفراز الحمض المعدي:

لأن انحلالية تلبيس مضغوظات بوديريس تعتمد على درجة الحموضة فإن خواص التحرر والقيط للمركب ممكن أن تتغير عندما يتم استخدام بوديريس بعد المعالجة بالعوامل الخافضة لإفراز الحمض المعدي (مثل مثبطات مضخة البروتون، حاصرات مستقبلات الهيستامين H2، ومضادات الحموضة).

الاستخدام لدى فئات خاصة:

الحمل:

التصنيف الحملي C.

لا يوجد دراسات مضبوطة جيداً وكافية لدى النساء الحوامل. يستخدم بوديزونايد لدى الحوامل فقط إذا كانت الفائدة المرجوة تفوق المخاطر المحتملة على الجنين.

التأثيرات الجنينية غير المسخية: يمكن أن يحدث قصور الكظر لدى الرضع المولودين من أمهات تلقين علاجاً بالغلوكوكورتيكوستيروئيدات خلال الحمل. هؤلاء الرضع يجب مراقبتهم بشكل جيد .

المرضعات:

بسبب عدم وجود بيانات من الدراسات المضبوطة حول استخدام بوديريس لدى المرضعات وأطفالهن وبسبب إمكانية حدوث التأثيرات الجانبية الشديدة لدى الأطفال الرضع جراء استخدام بوديريس ، فإنه يجب اتخاذ القرار بوقف الإرضاع أو وقف العلاج ببوديريس ، آخذين بعين الاعتبار أهمية بوديريس السريية بالنسبة للأم.

الأطفال:

إن فعالية وأمان بوديريس لدى المرضى الأطفال لم يتم إثباتها. إن الغلوكوكورتيكوستيروئيدات مثل بوديريس يمكن أن تسبب إنقاص في سرعة النمو لدى المرضى الأطفال.

المسنين:

يجب أن يستخدم بوديريس بحذر لدى المرضى المسنين نظراً لإمكانية إنقاص الوظيفة الكبدية، الكلوية، القلبية، ونظراً للأمراض والمعالجات المرافقة.

القصور الكبدي:

يجب أن يتم مراقبة المرضى الذين لديهم مرض كبدي متوسط إلى وخيم وذلك من أجل إمكانية زيادة أعراض وعلامات فرط إفراز قشر الكظر. إن إيقاف استخدام بوديريس يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار لدى هؤلاء المرضى.

القصور الكلوي:

لم تتم دراسة الحرائك الدوائية للبوديزونايد لدى المرضى الذين لديهم قصور كلوي. لا يطرح بوديزونايد غير المستقلب كلياً، لكن مستقلباته تطرح بشكل كبير في البول لذلك فإنها تصل إلى مستويات عالية لدى المرضى الذين لديهم قصور في الوظيفة الكلوية.

يخضع بوديزونايد لتصفية بلازمية عالية ٩,٠ – ١,٨ ملغ/لتر/دقيقة. تدل هذه التصفية البلازمية العالية على تدفق دموي كبدي كبير واستنادا لذلك يعتبر بوديزونايد دواء يستقلب في الكبد بشكل كبير. إن نصف العمر الإطراحي البلازمي بعد إعطاء جرعات وريدية يتراوح بين ٢ إلى ٢,٦ ساعة.

فرط الجرعة:

إن التقارير نادرة حول السمية الحادة و/أو الموت التالي لفرط الجرعة بالغلوكوكورتيكوستيروئيدات. تتضمن المعالجة غسيل المعدة مباشرة وتحريض الإقياء متبوعة بالمعالجة العرضية والداعمة.

في حال تم استخدام الغلوكوكورتيكوستيروئيدات بجرعات عالية لفترات طويلة، فإن التأثيرات القشرية السكرية الجهازية مثل فرط إفراز قشر الكظر وتثبيط الكظر ممكن أن تحدث. في حال حدوث فرط الجرعة المزمّن في الأمراض الوخيمة التي تتطلب استمرار المعالجة بالستيروئيدات فإن الجرعة يجب إنقاصها مؤقتاً.

كانت جرعات بوديزونايد الفموية الفردية (٢٠٠ ملغ/كغ و ٤٠٠ ملغ/كغ) قاتلة لدى إناث وذكر الفئران على التوالي. كانت أعراض السمية الحادة هي إنقاص الفعالية الحركية وانتصاب الشعر بالإضافة إلى التوذمة المعممة.

الحفظ:

يحفظ في درجة حرارة ٢٥^oم، يسمح بمجال (١٥^o – ٢٠^oم)، بعيداً عن الضوء والرطوبة.

تغلق العبوة بإحكام.

التعبئة:

عبوة تحوي ٢٠ مضغوظة مديدة التحرر.

<p>إن هذا الدواء</p>
<p>- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك - قطع طبيبة والصيدلاني هما الخياران بالدواء ونفعه وضره. - لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.</p>
<p>لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.</p>
<p>مجلس وزراء الصحة العرب اتحاد الصيدالة العرب</p>

شركة دياموند فارما – ريف دمشق – سوريا