

Budeson 3 mg Capsules – עידכון עלונים

אנו מבקשים להביא לידיעתכם שעודכנו העלונים של התכשיר

המרכיב הפעיל: Budesonide 3 mg

התוויה:

- Acute mild to moderate Crohn's disease with involvement of the ileum (twisted intestine) and/or ascending colon (part of large bowel).
- Collagenous colitis
- Autoimmune hepatitis

היצרן: ד"ר פאלק פארמה, פרייבורג גרמניה.

השינויים המשמעותיים בעלונים

אזהרות הנוגעות להפרעות בראיה: יש לפנות לרופא אם חווים טשטוש ראייה או בעיות ראייה אחרות. בעלון לרופא גם מפורטות בעיות הראייה שונות שדווחו אחרי שימוש בקורטיקוסטרואידים. אינטראקציה עם קוביסיסטאט, כחלק ממעכבי CYP3A: שימוש משולב עם מעכבי CYP3A מעלה את הסיכון לתופעות לוואי, יש להימנע מהשילוב ובמידה ומשילבים יש לעקוב אחר המטופל. אינטראקציה עם בדיקות: בודסון עלול להשפיע על תוצאות בדיקות מסוימות (ACTH stimulation test). שימוש בילדים ומתבגרים: הודגש שאין להשתמש בילדים מתחת לגיל 12 היות שאין מספיק נסיון בשימוש והיות שיש סיכון מוגבר לדיכוי אדרנל בקבוצה זו. בעלון לצרכן נכתב גם: המידע על השימוש בטווח הגילאים 12 עד 18 שנים הינו מוגבל.

תופעות לוואי: מספר תופעות לוואי עלו בשכיחות שלהן, נוספו: Anxiety, Dyspepsia, Blurred vision, Aggression, Psychomotor hyperactivity בעלון לרופא נערך הסעיף הדין בתופעות לוואי בילדים.

בעלון לצרכן הוסף גם:

- יש לפנות לרופא אם במהלך הטיפול המטופל סובל מזיהום (כגון טפילי, פטרייתי, חיידקי או נגיפי). ייתכן שתסמיני הזיהום יהיו לא אופייניים, כך שבכל חשד לזיהום יש לפנות לרופא.
- בנוסף למידע הקיים בעלון כי על המטופל להימנע מחשיפה לחולים בשלבקת חוגרת, חצבת או אבעבועות רוח, ובמידה ונחשף יש לפנות לרופא - צויין גם כי הדבר נכון בתקופה של עד 3 חודשים לאחר תום הטיפול.
- יש לספר לרופא לפני הטיפול בבודסון גם אם סובלים מזיהום טפילי.
- **סעיף הריון והנקה:** אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ עם הרופא אם את בהריון, חושבת שאת בהריון, מתכננת הריון או מניקה; יש להימנע משימוש בבודסון בהריון, אלא בהינתן הוראה מפורשת מהרופא; בודסון עובר לחלב האם ולכן אין להניק בתקופת הטיפול בתרופה.
- **נהיגה ושימוש במכונות:** השימוש בתרופה לא צפוי על פי רוב להשפיע על היכולת לנהוג או להפעיל מכונות. בכל מקרה אל תנהג אם אתה חש בתופעות העלולות להשפיע על יכולת זו.
- בהוראות השימוש צויין כי גם משך הטיפול ייקבע ע"י הרופא, ושהתרופה מיועדת לשימוש דרך הפה בלבד.
- **תופעות לוואי:** בנוסף לתופעות שפורטו מעלה בעלון לרופא, הוספו בצרכן גם: חוסר מנוחה, הפרעות הורמונליות, חוסר תפקוד של האדרנל, נקודות דימום בעור, חבלות, שטף דם תת עורי.

מצ"ב קישור לעלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים המשמעותיים. יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל" 02-5893939, RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ,
רוקחת ממונה

Doctor leaflet

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: BUDESON 3 mg CAPSULES

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule with gastro-resistant granules contains 3 mg budesonide.
Excipients with known effect: Each capsule contains 240-276 mg sucrose and 12 mg lactose monohydrate.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant capsules.
Appearance: pink capsule containing white, gastro-resistant granules.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Acute mild to moderate Crohn's disease with involvement of the ileum (twisted intestine) and/or ascending colon (part of large bowel).
- Collagenous colitis
- Autoimmune hepatitis

4.2 Posology and method of administration

Posology

Crohn's disease

Adults aged > 18 years

The recommended daily dose is 9 mg budesonide: three capsules once daily in the morning or one capsule (containing 3 mg budesonide) three times daily (morning, midday and evening; if this is more convenient to the patient, about ½ hour before meals).

Collagenous colitis

Adults aged > 18 years

The recommended dose is three capsules once daily in the morning before breakfast (corresponding to a daily dose of 9 mg budesonide).

Autoimmune hepatitis

Induction of remission (adults aged > 18 years)

For the induction of remission (i.e. normalisation of **laboratory parameters** **elevated liver enzymes**), the recommended daily dose is one capsule (containing 3 mg budesonide) three times daily (morning, midday and evening; corresponding to a total daily dose of 9 mg budesonide).

Maintenance of remission (adults aged > 18 years)

After achievement of remission the recommended daily dose is one capsule (containing 3 mg budesonide) twice daily (one capsule in the morning and one capsule in the evening; corresponding to a total daily dose of 6 mg budesonide). If the transaminases ALAT and/or ASAT increase during maintenance treatment, the dose should be increased to 3 capsules per day (corresponding to a total daily dose of 9 mg budesonide), as described for induction of remission.

In patients tolerant to azathioprine, treatment for induction and maintenance of remission with budesonide should be combined with azathioprine.

Patients with renal impairment:

~~There are no specific dosage recommendations for patients with renal insufficiency (see 5.2).~~

Patients with hepatic impairment:

~~Caution is urged in patients with mild to moderate hepatic impairment.~~

All indications

Children

Budeson should not be taken by children **younger than 12 years** due to insufficient experience **and possibly increased risk of adrenal suppression** in this age group.

Adolescent patients

The safety and efficacy of Budeson in children aged 12 to 18 years have not yet been established. Currently available data in adolescent patients (12 - 18 years) with Crohn's disease or autoimmune hepatitis are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

The capsules containing the gastro-resistant granules should be taken about half an hour before meals, swallowed whole not chewed with plenty of fluid (e.g. a glass of water).

Patients with swallowing difficulties can open the capsules and take the gastro-resistant granules directly, without chewing and with plenty of liquid. This does not impair the efficacy of Budeson capsules.

Duration of treatment

Crohn's disease and collagenous colitis

The usual duration of treatment is 8 weeks.

The full effect is usually reached after 2-4 weeks.

Autoimmune hepatitis

For the induction of remission, a total daily dose of 9 mg should be given until remission is achieved. Thereafter, for maintenance of remission a total daily dose of 6 mg budesonide should be given. Treatment for maintenance of remission in autoimmune hepatitis should be continued at least for 24 months. It might be terminated only if biochemical remission is constantly maintained and if no signs of inflammation are present in a liver biopsy.

Termination of treatment

The treatment with Budeson should not be stopped abruptly, but withdrawn gradually (tapering doses). In the first week, the dosage should be reduced to two capsules daily one in the morning, one in the evening. In the second week, only one capsule should be taken in the morning. Afterwards treatment can be stopped.

4.3 Contraindications

Budeson must not be used in patients with:

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- hepatic cirrhosis

4.4 Special warnings and precautions for use

Treatment with Budeson results in lower systemic steroid levels than conventional oral glucocorticosteroid therapy. Transfer from other glucocorticosteroid therapy may result in symptoms relating to the change in systemic steroid levels.

Caution is required in patients with tuberculosis, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma, cataracts, family history of diabetes, family history of glaucoma, or any other condition in which glucocorticosteroids may have undesirable effects.

This medicine is not appropriate for patients suffering from Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract.

Due to the preferential local mode of action of the compound beneficial effects for patients suffering from extraintestinal symptoms (e.g. of the eyes, skin, joints) cannot be expected.

Systemic effects of glucocorticosteroids may occur, particularly when prescribed at high doses and for prolonged periods. Such effects may include Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decreased bone mineral density, cataract, glaucoma and **very rarely** a wide range of psychiatric/behavioural effects (see section 4.8).

Infection

Suppression of the inflammatory response and immune function increases the susceptibility to infections and their severity. The risk of deterioration of bacterial, fungal, amoebic and viral infections during glucocorticosteroid treatment should be carefully considered. The clinical presentation may often be atypical and serious infections such as septicaemia and tuberculosis may be masked, and therefore may reach an advanced stage before being recognised.

Chickenpox

Chickenpox is of particular concern since this normally minor illness may be fatal in immunosuppressed patients. Patients without a definite history of chickenpox should be advised to avoid close personal contact with chickenpox or herpes zoster and if exposed they should seek urgent medical attention. If the patient is a child, parents must be given the above advice. Passive immunisation with varicella zoster immunoglobulin (VZIG) is needed by exposed non-immune patients who are receiving systemic glucocorticosteroids or who have used them within the previous 3 months; this should be given within 10 days of exposure to chickenpox. If a diagnosis of chickenpox is confirmed, the illness warrants specialist care and urgent treatment. Glucocorticosteroids should not be stopped and the dose may need to be increased.

Measles

Patients with compromised immunity who have come into contact with measles should, wherever possible, receive normal immunoglobulin as soon as possible after exposure.

Vaccines

Live vaccines should not be given to individuals with chronic glucocorticosteroid use. The antibody response to other vaccines may be diminished.

Patients with liver function disorders

Based on the experience with patients suffering from late stage primary biliary cirrhosis (PBC) with hepatic cirrhosis, an increased systemic availability of budesonide in all patients with severely impaired hepatic function is to be expected.

However, in patients with liver disease without hepatic cirrhosis, budesonide in daily doses of 9 mg was safe and well tolerated. There is no evidence that a specific dose recommendation for patients with non-cirrhotic liver diseases or only slightly impaired liver function is necessary.

Visual disturbance

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids.

Others

Glucocorticosteroids may cause suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and reduce the stress response. When patients are subject to surgery or other stresses, supplementary systemic glucocorticosteroid treatment is recommended.

Concomitant treatment with ketoconazole or other CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5).

Budeson capsules contain lactose and sucrose. Patients with rare hereditary problems of galactose or fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption, sucrase - isomaltase insufficiency, **the Lapp lactase deficiency or the congenital** lactase deficiency should not take this medicine.

In patients with autoimmune hepatitis, serum levels of transaminases (ALAT, ASAT) should be evaluated at regular intervals to adapt the dose of budesonide adequately. During the first month of treatment, transaminase levels should be evaluated every two weeks, thereafter at least every 3 months.

Administration of the medicinal product, Budeson, can lead to positive results in doping tests.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Cardiac glycosides

The action of the glycoside can be potentiated by potassium deficiency.

Saluretics

Potassium excretion can be enhanced.

Pharmacokinetic interactions

Cytochrome P450

CYP3A4 inhibitors

Co-treatment with CYP3A inhibitors, including cobicistat-containing products, is expected to increase the risk of systemic side-effects. The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid side-effects, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid side-effects.

Ketoconazole 200 mg once daily p.o. increased the plasma concentrations of budesonide (3 mg single dose) approximately 6-fold during concomitant administration. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide, the concentrations increased approximately 3-fold. As there are not enough data to give dose recommendations, the combination should be avoided.

Other potent inhibitors of CYP3A4 such as ritonavir, itraconazole, clarithromycin, and grapefruit juice are also likely to cause a marked increase of the plasma concentrations of budesonide. Therefore concomitant intake of budesonide should be avoided.

CYP3A4 inducers

Compounds or drugs such as carbamazepine and rifampicin, which induce CYP3A4, might reduce the systemic but also the local exposure of budesonide at the gut mucosa. An adjustment of the budesonide dose might be necessary.

CYP3A4 substrates

Compounds or drugs which are metabolized by CYP3A4 might be in competition with budesonide. This might lead to an increased budesonide plasma concentration if the competing substance has a stronger affinity to CYP3A4, or – if budesonide binds stronger to CYP3A4 – the competing substance might be increased in plasma and a dose-adaption/reduction of this drug might be required.

Elevated plasma concentrations and enhanced effects of glucocorticosteroids have been reported in women also receiving oestrogens or oral contraceptives, but this has not been observed with oral low dose combination contraceptives.

Cimetidine at recommended doses in combination with budesonide has a small but insignificant effect on the pharmacokinetics of budesonide. Omeprazole has no effect on the pharmacokinetics of budesonide.

Steroid-binding compounds:

In theory, potential interactions with steroid-binding synthetic resins such as colestyramine and with antacids cannot be ruled out. If given at the same time as Budeson, such interactions could result in a reduction in the effect of budesonide. Therefore these preparations should not be taken simultaneously, but at least two hours apart.

Because adrenal function may be suppressed by treatment with budesonide, an ACTH stimulation test for diagnosing pituitary insufficiency might show false results (low values).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Administration during pregnancy should be avoided unless there are compelling reasons for therapy with Budeson. There are few data of pregnancy outcomes after oral administration of budesonide in humans. Although data on the use of inhaled budesonide in a large number of exposed pregnancies indicate no adverse effect, the maximal concentration of budesonide in plasma has to be expected to be higher in the treatment with Budeson compared to inhaled budesonide. In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause abnormalities of fetal development (see section 5.3). The relevance of this to man has not been established.

Lactation

Budesonide is excreted in human milk (data on excretion after inhalative use is available). However, only minor effects on the breast-fed child are anticipated after Budeson intake within the therapeutic range. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from budesonide therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effect of budesonide on human fertility. Fertility was unaffected following budesonide treatment in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The following frequency conventions are used in the evaluation of undesirable effects:

very common: ($\geq 1/10$)

common: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

uncommon: ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

rare: ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

very rare: ($< 1/10,000$)

not known (cannot be estimated from the available data)

System organ class	Frequency according to MedDRA convention	Adverse reaction
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Common	Cushing's syndrome: e.g. with moon face, truncal obesity, reduced glucose tolerance, diabetes mellitus, hypertension, sodium retention with oedema, increased potassium excretion, inactivity or atrophy of the adrenal cortex, red striae, steroid acne, disturbance of sex hormone secretion (e.g. amenorrhoea, hirsutism, impotence).
	Very rare	Growth retardation in children.
<i>Eye disorders</i>	Very Rare	Glaucoma, cataract, blurred vision (see also section 4.4)
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Common	Dyspepsia
	Uncommon	Duodenal or gastric ulcer ¹
	Rare	Pancreatitis ¹
	Very rare	Gastric complaints, gastroduodenal ulcer, ¹ pancreatitis, ¹ Constipation
<i>Immune system disorders</i>	Common	Increased risk of infection
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	Common	Muscle and joint pain, muscle weakness and twitching, osteoporosis
	Very Rare	Aseptic necrosis of bone (femur and head of the humerus) Osteonecrosis ¹
<i>Nervous system disorders</i>	Common	Headache
	Very rare	Pseudotumor cerebri including papilloedema in adolescents
<i>Psychiatric</i>	Common	Depression, irritability, euphoria

System organ class	Frequency according to MedDRA convention	Adverse reaction
<i>disorders</i>	Very rare Uncommon	Manifold psychiatric effects or such as impair behaviour Psychomotor hyperactivity, anxiety
	Rare	Aggression
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Common	Allergic exanthema, petechiae, delayed wound healing, contact dermatitis
	Rare	Ecchymosis
<i>Vascular disorders</i>	Very rare	Increased risk of thrombosis, vasculitis (withdrawal syndrome after long-term therapy)
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Very rare	Fatigue, malaise

-1 עליה בשכיחות

Most of the adverse events mentioned in this SmPC can also be expected for treatments with other glucocorticosteroids.

Occasionally, adverse events may occur which are typical for systemic glucocorticosteroids. These adverse events depend on the dosage, the period of treatment, concomitant or previous treatment with other glucocorticosteroids and the individual sensitivity.

Clinical studies showed that the frequency of glucocorticosteroid associated adverse events is lower with oral Budeson than with oral treatment of equivalent dosages of prednisolone.

An exacerbation or the reappearance of extra-intestinal manifestations (especially affecting skin and joints) can occur on switching a patient from systemically acting glucocorticosteroids to the locally acting budesonide.

Side effects in clinical studies with paediatric patients

Crohn's disease

In clinical trials with Budeson 3mg capsules in 82 paediatric patients with Crohn's disease adrenal suppression and headache were the most frequent undesirable effects. Side effects which are typical for glucocorticosteroids were reported as well as other rare reactions such as dizziness, nausea, vomiting, and hyperacusis (see also section 5.1).

Autoimmune hepatitis

Safety data from the subset of a total of 42 paediatric patients in an autoimmune hepatitis clinical trial revealed that undesirable effects reported were not different and not more frequent compared to the adult population in this study (see also section 5.1).

Undesirable effects in clinical studies in patients with autoimmune hepatitis:

In a clinical study involving patients with autoimmune hepatitis, undesirable effects were reported in 57% of the 102 patients treated with budesonide (by comparison: in 79% of the 105 patients on prednisone). The most common undesirable effects reported in those patients on budesonide were skin changes (particularly acne) [23% of those treated], endocrine disorders, such as Cushing's symptoms [16% of those treated], gastrointestinal disorders [14% of those treated], psychiatric disorders (mainly mood swings) [14% of those treated] and headache [12% of those treated]. With the exception of headache, these undesirable effects were observed more rarely with budesonide than with prednisone.

The type and frequency of undesirable effects in a subgroup of paediatric patients were comparable with those occurring in adult patients (see also section "Pharmacodynamics").

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

4.9 Overdose

To date, no cases of overdose with budesonide are known.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:

Glucocorticosteroid **acting locally**

ATC code: A07EA06

The exact mechanism of budesonide in the treatment of Crohn's disease is not fully understood. Data from clinical pharmacology studies and controlled clinical trials strongly indicate that the mode of action of budesonide is predominantly based on a local action in the gut. Budesonide is a glucocorticosteroid with a high local anti-inflammatory effect. At doses clinically equivalent to systemically acting glucocorticosteroids, budesonide gives significantly less HPA axis suppression and has a lower impact on inflammatory markers.

Budeson shows a dose-dependent influence on cortisol plasma levels which is at the recommended dose of 9mg budesonide/day significantly smaller than that of clinically equivalent effective doses of systemic glucocorticosteroids.

Clinical efficacy and safety

Clinical study in patients with Crohn's disease

In a randomized, double-blind, double-dummy trial in patients with mild to moderate Crohn's disease (200 < CDAI < 400) affecting the terminal ileum and/or the ascending colon the efficacy of 9 mg budesonide in a single daily dose (9 mg OD) was compared to the treatment with 3 mg budesonide given three times daily (3 mg TID).

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients in remission (CDAI<150) at week 8.

A total of 471 patients were included in the study (full analysis set, FAS), 439 patients were in the per protocol (PP) analysis set. There were no relevant differences in the baseline characteristics in both treatment groups. At the confirmatory analysis, 71.3% of the patients were in remission in the 9 mg OD group and 75.1% in the 3 mg TID group (PP) ($p = 0.01975$) demonstrating the non-inferiority of 9 mg budesonide OD to 3 mg budesonide TID.

No drug-related serious adverse events were reported.

Clinical study in patients with autoimmune hepatitis

In a prospective, double-blind, randomised, multicentre trial, 207 patients with autoimmune hepatitis (AIH) without cirrhosis were treated with initial daily doses of 9 mg/d budesonide ($n=102$) for up to 6 months or 40 mg/d prednisone (tapered to 10 mg/d, $n=105$). Upon biochemical remission, the budesonide dose was reduced to 6 mg/d. Patients also received 1-2 mg/kg/d azathioprine throughout the study. The composite primary endpoint was complete biochemical remission (i.e. normal serum levels of aspartate- and alanine-aminotransferase) without occurrence of predefined steroid-specific side effects at 6 months. This primary endpoint was achieved in 47% of the patients in the budesonide group and 18% of the patients in the prednisone group ($p < 0.001$).

Regarding secondary efficacy variables, at 6 months, complete biochemical remission occurred in 60% and 39% of the patients in the budesonide group and in the prednisone group, respectively ($p = 0.001$). 72% and 47% of the patients in the budesonide group and in the prednisone group, respectively, did not develop steroid-specific side-effects ($p < 0.001$). The mean decrease in IgG and γ -globulin concentrations and the decrease in the rates of patients with elevated IgG and γ -globulin concentrations did not show any differences between treatment groups.

An open-label, follow-up treatment of additional 6 months was offered to all patients after the controlled, double-blind phase. A total of 176 patients proceeded to this open-label phase and received 6mg/d budesonide in combination with 1-2 mg/kg/d azathioprine. Rates of patients with biochemical remission and rates of patients with complete response (not statistically significant) were still higher in the original budesonide group (complete response rate 60% and biochemical remission 68.2% at the end of the open label phase) than in the original prednisone group (complete response rate 49% and biochemical remission 50.6% at the end of the open label phase).

Paediatric population

Clinical study in autoimmune hepatitis

The safety and efficacy of budesonide in 46 paediatric patients (11 males and 35 females) aged 9 to 18 years were studied as a subset of patients of the above mentioned clinical study. 19 paediatric patients were treated with budesonide and 27 received the active control (prednisone) for induction of remission with a daily dose of 9 mg budesonide. After 6 months in the study, 42 paediatric patients continued for a further 6 months on open label, follow up treatment with budesonide.

The rate of complete responders (defined as biochemical response, i.e. normalisation of liver transaminases (ASAT, ALAT) and lack of steroid-specific side-effects) in patients aged ≤ 18 years was considerably lower compared to adult patients. There was no significant difference seen between the treatment groups. After follow up treatment with budesonide for a further 6 months, the rate of paediatric patients with complete response was still slightly lower compared to adult patients but the difference between the age groups was much smaller. There was no significant difference in the rate of complete responders between those originally treated with prednisone and those treated continuously with budesonide.

Clinical studies in Crohn's disease

Two randomised controlled studies with Budeson 3 mg capsules included patients in the age range of 8 to 19 years with mildly to moderately active Crohn's disease (PCDAI [paediatric CD activity index] 12.5–40) with ileal, ileocolonic or isolated colonic inflammation.

In one study a total of 33 patients were treated with 9 mg budesonide (3 mg TID) daily for 8 weeks followed by 6 mg budesonide daily during week 9 and 3 mg budesonide daily in week 10 or with prednisone (40 mg/d for two weeks, tapered to zero in steps of 5 mg/week). Remission (PCDAI \leq 10) was achieved in 9/19 (47.3%) of the patients in the budesonide group (both at week 4 and 12) and 8/14 (57.1 %, at week 4) and 7/14 (50%, at week 12) of the patients in the prednisone group.

A second study including 70 children with CD compared two dosing schedules of budesonide: Patients in group 1 were treated for 7 weeks with 9 mg /day budesonide (3 mg TID) followed by 6 mg/day budesonide (3 mg BID) for additional 3 weeks. In group 2, patients were treated for 4 weeks with 12 mg/day budesonide (3 mg TID and 3 mg OD) and thereafter for each of 3 weeks with 9 mg/day budesonide (3 mg TID) and 6 mg/day budesonide (3 mg BID), respectively. Mean decrease of PCDAI at week 7 was defined as primary efficacy end point. There was a relevant decrease in the PCDAI in both treatment groups. The decrease was more pronounced in group 2 but the difference between the groups did not reach statistical significance (n.s.).

Secondary efficacy endpoints: Improvement (defined as a decrease of PCDAI \geq 10 points) was seen in 51.4% of the patients in group 1 and 74.3% of the patients in group 2 (n.s.); remission (PCDAI \leq 12.5) was found in 42.9% of the patients in the first group versus 65.7% in the second group (n.s.).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Budeson 3mg capsules, which contain gastric juice resistant granules, have – due to the specific coating of the granules - a lag phase of 2 - 3 hours. In healthy volunteers, as well as in patients with Crohn's disease, mean maximal budesonide plasma concentrations of 1-2 ng/ml were seen at about 5 hours following an oral dose of Budeson 3mg capsules at a single dose of 3 mg, taken before meals. The maximal release therefore occurs in the terminal ileum and caecum, the main area of inflammation in Crohn's disease.

In ileostomy patients release of budesonide from Budeson 3mg is comparable to healthy subjects or Crohn's disease patients. In ileostomy patients it was demonstrated that about 30–40 % of released budesonide is still found in the ileostomy bag, indicating that a substantial amount of budesonide from Budeson 3mg will be transferred normally into the colon.

Concomitant intake of food may delay release of granules from stomach by 2-3 hours, prolonging the lag phase to about 4-6 hours, without change in absorption rates.

Distribution

Budesonide has a high volume of distribution (about 3 L/kg). Plasma protein binding averages between 85 and 90%.

Biotransformation

Budesonide undergoes extensive biotransformation in the liver (approximately 90%) to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the

major metabolites, 6 β -hydroxybudesonide and 16 α -hydroxyprednisolone, is less than 1% of that of budesonide.

Elimination

The average elimination half-life is about 3-4 hours. The systemic availability in healthy volunteers as well as in fasting patients with Crohn's disease is about 9-13%. The clearance rate is about 10-15 L/min for budesonide, determined by HPLC-based methods.

Budesonide is eliminated only in marginal if any amounts by the kidney.

Specific patient populations

Liver diseases

A relevant proportion of budesonide is metabolised in the liver. The systemic exposure of budesonide might be increased in patients with impaired hepatic functions due to a decrease in budesonide metabolism by CYP3A4. This is dependent on the type and severity of liver disease.

Paediatric patients

Pharmacokinetics of budesonide were evaluated in 12 paediatric patients with Crohn's disease (age: 5 to 15 years). Following multiple dose administration of budesonide (3 x 3 mg of budesonide for one week) mean AUC of budesonide during the dosing interval was about 7 ng h/ml, and C_{max} about 2 ng/ml. Disposition of oral budesonide (3 mg, single dose) in paediatric patients was similar to that in adults.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data in acute, subchronic and chronic toxicological studies with budesonide showed atrophies of the thymus gland and adrenal cortex and a reduction especially of lymphocytes. These effects were less pronounced or at the same magnitude as observed with other glucocorticosteroids. Like with other glucocorticosteroids, and in dependence of the dose and duration and in dependence of the diseases these steroid effects might also be of relevance in man.

Budesonide had no mutagenic effects in a number of *in vitro* and *in vivo* tests.

A slightly increased number of basophilic hepatic foci were observed in chronic rat studies with budesonide, and in carcinogenicity studies an increased incidence of primary hepatocellular neoplasms, astrocytomas (in male rats) and mammary tumours (female rats) were observed. These tumours are probably due to the specific steroid receptor action, increased metabolic burden on the liver and anabolic effects, effects which are also known from other glucocorticosteroids in rat studies and therefore represent a class effect. No similar effects have ever been observed in man for budesonide, neither in clinical trials nor from spontaneous reports.

In general, preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential.

In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause abnormalities of fetal development. But the relevance to man has not been established (see also section 4.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsules contents: ammonio methacrylate copolymer (type A) (Eudragit RL), ammonio methacrylate copolymer (type B) (Eudragit RS), lactose monohydrate, maize starch, methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer (1:1) (Eudragit L 100), methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer (1:2) (Eudragit S 100), povidone K25, sucrose, talc, triethyl citrate.

Capsule shell: black ferric oxide (E 172), erythrosine (E 127), gelatin, purified water, red ferric oxide (E 172), sodium lauryl sulphate, titanium dioxide (E 171).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C

6.5 Nature and contents of container

Al/PVC/PVDC blister strips.

Pack size:100 capsules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MANUFACTURER

Dr. Falk Pharma GmbH, Germany

8. REGISTRATION HOLDER

Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301.

Registration number: 104 52 28653

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in May 2016 and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in January 2019.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

בודסון 3 מ"ג כמוסות

החומר הפעיל:

כל כמוסה של בודסון מכילה: 3 מ"ג בודסוניד (Budesonide)
לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6. ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.
קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.
עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת:

- לטיפול במחלת קרוהן אקוטית מתונה עד בינונית במעי הדק ו/או במעי הגס.
 - לטיפול בדלקת קולגנית של המעי הגס (קוליטיס קולגנית - Collagenous colitis).
 - לטיפול בדלקת כבד אוטואימונית (Autoimmune hepatitis).
- קבוצה תרפויטית:** תרופה סטרואידית (גלוקוקורטיקוסטרואידית) אנטי-דלקתית עם פעילות מקומית.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אין להשתמש אם אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- אין להשתמש אם אתה סובל משחמת הכבד.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- אין להשתמש בתרופה זו לעתים קרובות או לתקופה ממושכת מבלי להיוועץ ברופא.
- בזמן השימוש בתרופה, עלולות להופיע תופעות לוואי האופייניות לסטרואידים. הדבר עלול לקרות בעיקר אם אתה לוקח את התרופה במינון גבוה או לתקופה ממושכת. ראה סעיף 'תופעות לוואי'.
- **יש לפנות לרופא אם אתה חווה טשטוש ראייה או בעיות ראייה אחרות.**
- עליך לדווח לרופא אם אתה עומד לעבור ניתוח בתקופת הטיפול בבודסון.
- עליך לדווח לרופא אם נפצעת או נחבלת במהלך הטיפול.
- **יש לפנות לרופא אם במהלך הטיפול אתה סובל מזיהום (כגון טפילי, פטרייתי, חיידקי או נגיפי). ייתכן שתסמיני הזיהום יהיו לא אופייניים, כך שבכל חשד לזיהום יש לפנות לרופא.**
- **יש להימנע מחשיפה לחולים בשלבקת חוגרת (הרפס זוסטר), חצבת או אבעבועות רוח (במיוחד אם לא חלית במחלות אלה בעבר).** במידה ונחשפת, יש לפנות לרופא **(גם בתקופה של עד 3 חודשים לאחר תום הטיפול).**
- יש להתייעץ עם הרופא אם אתה צריך להתחסן בחיסון כלשהו בתקופת הטיפול.
- אם לפני התחלת הטיפול בבודסון, טופלת בתרופות סטרואידיות אחרות, תסמיני המחלה עלולים לחזור בהחלפה בין התרופות. במידה והדבר קורה - פנה לרופא.
- **יש ליידע את הרופא על נטילת התרופה, לפני ביצוע בדיקות, היות שבודסון עלול להשפיע על תוצאות בדיקות מסוימות.**
- אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.

לפני התחלת הטיפול בבודסון ספר לרופא שלך:

- אם אתה סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: העיניים (כגון גלאוקומה או קטרקט), הכבד, מערכת החיסון.
- אם אתה סובל או סבלת בעבר משחפת, לחץ דם גבוה, סוכרת, כיבים בקיבה או במעי (אולקוס), דלדול העצם (אוסטיאופורוזיס).
- אם אתה סובל מזיהום **(כגון טפילי, פטרייתי, חיידקי או נגיפי).**
- אם אובחנה סוכרת או גלאוקומה אצל אחד מבני משפחתך.
- אם מעולם לא חלית בחצבת.

שימוש בילדים ומתבגרים:

- ילדים: אין להשתמש בתרופה בילדים מתחת לגיל 12 שנים מאחר שאין מספיק מידע על השימוש בתרופה בקבוצת גיל זו וכן קיים סיכון לדיכוי האדרנל. אין מידע לגבי בטיחות ועילות השימוש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 ולכן השימוש בקבוצת גיל זו יעשה רק על פי החלטה מפורשת של הרופא.
- מתבגרים: המידע על השימוש בטווח הגילאים 12 עד 18 שנים הינו מוגבל.

בדיקות ומעקב: בדיקות כבד ותפקודי כבד מומלצות לחולים בדלקת כבד אוטואימונית.

תגובות בין תרופתיות:

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- סטרואידים סיסטמיים אחרים.
- גליקוזידים קרדיאליים (כגון דיגוקסין, לטיפול בבעיות לב).
- משתנים ותרופות המגבירות הפרשת מלחים בשתן.
- קטוקונאזול, איטרקונאזול (לטיפול בפטרות).
- אנטיביוטיקה כגון קלריתרומיצין או ריפאמפיצין.
- קרבמזפין (לטיפול באפילפסיה).
- אסטרוגנים או גלולות למניעת הריון.
- סימטידין (לטיפול בצרבת וכיב קיבה).
- כולסטיראמין, סותר חומצה: יש להמתין לפחות שעתים בין נטילת בודסון לבין נטילת תרופות אלה.
- תרופות מסוימות עלולות להגביר את ההשפעה של בודסון, וייתכן שהרופא ירצה לעקוב אחר מצבך אם אתה נוטל תרופות אלה במקביל לבודסון. תרופות אלה כוללות בין היתר תרופות מסוימות לטיפול באיידס/נגד נגיף ה-HIV: ריטונביר, קוביסיסטאט.

שימוש בתרופה ומזון:

- יש ליטול את התרופה כחצי שעה לפני הארוחה (ראה גם סעיף 'כיצד תשתמש בתרופה?').
- יש להימנע מאכילת אשכוליות או משתיית מיץ אשכוליות בתקופת הטיפול.

הריון והנקה:

יש להימנע ברופא אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ עם הרופא אם את בהריון, חושבת שאת בהריון, מתכננת הריון או מניקה.

- יש להימנע משימוש בבודסון בהריון, אלא בהינתן הוראה מפורשת מהרופא.
- בודסון עובר לחלב האם ולכן אין להניק בתקופת הטיפול בתרופה.

נהיגה ושימוש במכונות:

השימוש בתרופה לא צפוי על פי רוב להשפיע על היכולת לנהוג או להפעיל מכונות. בכל מקרה אל תנהג אם אתה חש בתופעות העלולות להשפיע על יכולת זו.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

כל כמסה מכילה כ-12 מ"ג לקטוז ו-276-240 מ"ג סוכרוז (סוג של סוכר).
אם אתה רגיש ללקטוז או יש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים יש לידע את הרופא לפני נטילת התרופה.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש תמיד לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול. המינון, **משך הטיפול** ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על ידי הרופא המטפל.

המינון המקובל בדרך כלל, אלא אם כן הרופא הורה אחרת:

לטיפול במחלת קרוהן (מבוגרים מעל גיל 18):

שלוש כמוסות ביממה.

ניתן ליטול את התרופה שלוש פעמים ביום, בכל פעם כמוסה אחת כחצי שעה לפני הארוחה, או את שלוש הכמוסות יחד בפעם אחת, כחצי שעה לפני ארוחת הבוקר.

משך הטיפול הוא בדרך כלל 8 שבועות. ההשפעה המלאה מושגת בדרך כלל לאחר 2 עד 4 שבועות.

לטיפול בקוליטיס קולגנית (מבוגרים מעל גיל 18):
שלוש כמוסות ביחד פעם ביום כחצי שעה לפני ארוחת הבוקר.
משך הטיפול הוא בדרך כלל 8 שבועות. ההשפעה המלאה מושגת בדרך כלל לאחר 2 עד 4 שבועות.

לטיפול בדלקת כבד אוטואימונית (מבוגרים מעל גיל 18):

- לטיפול בדלקת פעילה: כמוסה אחת, שלוש פעמים ביום.
- לטיפול תחזוקתי: כמוסה אחת, פעמיים ביום.

משך הטיפול והמנה ייקבעו על ידי הרופא.

אין לעבור על המנה המומלצת.

התרופה מיועדת לשימוש דרך הפה בלבד.

יש ליטול את התרופה כחצי שעה לפני הארוחה עם כוס מים.
יש לבלוע את הכמוסות בשלמות. אין ללעוס את הכמוסות מאחר שהדבר עלול לפגוע בפעילות התרופה.
לחולים המתקשים בבליעת כמוסות - ניתן לפתוח את הכמוסה ולבלוע את תוכנה עם מים. אין ללעוס את הגרגירים.
במידה ואתה נוטל סותר חומצה או רזינים, כגון כולסטיראמין, יש להמתין לפחות שעתיים בין נטילת בודסון לבין נטילת תרופות אלה.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר:

אם במקרה מסויים לקחת מנה גבוהה יותר, קח את המנה הבאה כפי שהורה הרופא. פנה לרופא אם אינך בטוח מה לעשות.
אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא **חדר מיון של בית חולים**, והבא את אריזת התרופה איתך.

אם שכחת ליטול את התרופה בזמן הקצוב, יש ליטול מנה מיד כשזכרת. **אם דילגת על מנה קח את המנה הבאה כרגיל.** אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה.
יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה: יש להיוועץ ברופא, אם אתה רוצה להפסיק את נטילת התרופה לפני תום התקופה שנקבעה על ידי הרופא. אין להפסיק את נטילת התרופה בפתאומיות. הפסקת התרופה תעשה בדרך כלל באופן הדרגתי ובהתאם להוראות הרופא.
אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה **בכל פעם** שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בבודסון עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

פנה לרופא מיד אם מופיעים אחד או יותר מהתסמינים הבאים (ראה שכיחות ברשימה מטה):

- זיהום.
- כאב ראש.
- **טשטוש ראייה או בעיות ראייה אחרות.**
- **תופעות פסיכיאטריות או שינויים בהתנהגות ובמצב הרוח כגון: דיכאון, עצבנות/אי שקט, אופוריה, חוסר מנוחה, חרדה או תוקפנות.**

תופעות לוואי נוספות:

(מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100):

- תסמונת קושינג' המתבטאת בנפיחות בפנים (פנים עגולות), עליה במשקל, ירידה בסבילות לגלוקוז ועליה ברמות הסוכר בדם/סוכרת, לחץ דם גבוה, אצירת נוזלים ונתרן (בצקות שמתבטאות לדוגמה בהתנפחות הרגליים), הפרשת יתר של אשלגן (היפוקלמיה); **הפרעות הורמונליות כגון** הפרעות במחזור בנשים, שיעור יתר בנשים, אין אונות; ירידה בתפקוד **(כולל חוסר תפקוד)** של האדרנל (המתבטאת בבדיקות דם); פסים אדומים על העור (סימני מתיחה), אקנה.
- **הפרעות במערכת העיכול.**
- סיכון מוגבר לזיהומים.
- כאב בשרירים ובמפרקים, חולשת שרירים, עווית בשרירים.
- דלדול העצם (אוסטיאופורוזיס).
- כאב ראש.
- שינויים במצב הרוח, כגון דיכאון, אי שקט/עצבנות או אופוריה.

- פריחה הנובעת מתגובה של רגישות יתר, נקודות דימום בעור, שטפי דם עוריים, עיכוב בריפוי פצעים, תגובות מקומיות בעור כגון דלקת עור ממגע (contact dermatitis).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000):

- כיבים בקיבה או במעי הדק.¹
- חוסר מנוחה מלווה בפעילות מוטורית (תנועתית) מוגברת, חרדה.

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

- טשטוש ראייה, גלאוקומה (עליה בלחץ התוך עיני),¹ קטרקט (עכירות בעדשת העין).¹
- דלקת בלבב.¹
- נמק העצם (אוסטאונקרוזיס).¹
- תוקפנות.
- חבלות, שטף דם תת עורי.

תופעות לוואי נדירות מאוד (מופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000):

- האטת גדילה בילדים.
- עצירות.
- לחץ תוך גולגולתי, תוך מוחי מוגבר, המלווה לעיתים בעליית הלחץ בעין במתבגרים.
- עליה בסיכון להיווצרות קרישי דם, דלקת בכלי הדם.
- עייפות, תחושת חולי והרגשה כללית רעה.
- טישטוש בראיה הנגרם מעליה בלחץ התוך עיני (גלאוקומה), או מעכירות בעדשת העין (קטרקט).¹
- נמק העצם.¹ (אוסטאונקרוזיס) והסחוס.
- כאבי בטן ואי נוחות במערכת העיכול, בחילות, הקאות, כיבים בקיבה ו/או במעי הדק,¹ דלקת בלבב.¹

1- עליה בשכיחות

תופעות הלוואי של בודסון אופייניות לתרופות סטרואידיות, והן מושפעות מהמנה, משך הטיפול, שימוש בתרופות סטרואידיות אחרות ורגישותך לטיפול.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל-25°C.

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

Sucrose, gelatin, maize starch, talc, ammonio methacrylate copolymer (eudragit), lactose monohydrate, purified water, triethyl citrate, titanium dioxide (E171), povidone K25, red ferric oxide (E172), erythrosine (E127), black ferric oxide (E172), sodium lauryl sulphate.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

כמוסות ורודות המכילות גרגירים לבנים, באריזת מגשיות. בכל אריזה 100 כמוסות.

בעל הרישום: מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301.

היצרן: ד"ר פאלק פארמה, פרייבורג, גרמניה.

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 104 52 28653

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות במאי 2016, ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בינואר 2019.

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.