

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Budenofalk® 3mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Budesonid

1 Hartkapsel mit magensaftresistenten Pellets enthält 3 mg Budesonid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 12 mg Lactose-Monohydrat und 276 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Aussehen: Pinkfarbene Hartkapsel, die ein weißes, magensaftresistentes Granulat enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Akuter Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).

Mikroskopische Kolitis

Autoimmunhepatitis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Morbus Crohn

Remissionsinduktion

Die empfohlene Tagesdosis ist 1-mal täglich 3 Hartkapseln morgens oder, wenn es für den Patienten geeigneter ist, 3-mal täglich (morgens, mittags, abends) 1 Hartkapsel (à 3 mg Budesonid).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung beträgt im Allgemeinen 8 Wochen.

Mikroskopische Kolitis

Remissionsinduktion

Die empfohlene Tagesdosis ist 1-mal täglich 3 Hartkapseln morgens (entsprechend einer Tagesdosis von 9 mg Budesonid).

Remissionserhaltung

Eine Erhaltungstherapie sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, bei denen nach erfolgreicher Induktionsbehandlung wieder häufig Symptome der mikroskopischen Kolitis auftreten. Eine Dosis von zwei Kapseln 1-mal täglich morgens (6 mg Budesonid) oder von abwechselnd zwei und einer Kapsel täglich morgens (entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 4,5 mg Budesonid) kann angewendet werden, je nach individuellem Bedarf des Patienten. Die niedrigste wirksame Dosis sollte verwendet werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bei der Remissionsinduktion beträgt im Allgemeinen 8 Wochen.

Bei der Remissionserhaltung sollte die Wirksamkeit der Behandlung regelmäßig überprüft werden, spätestens 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie, um den Bedarf einer weiteren Behandlung zu evaluieren. Die Erhaltungstherapie sollte nur dann über einen Zeitraum von 12 Monaten verlängert werden, wenn der Nutzen für den einzelnen Patienten die Risiken überwiegt.

Autoimmunhepatitis**Remissionsinduktion**

Zur Remissionsinduktion (d. h. zur Normalisierung der erhöhten Leberwerte) ist die empfohlene Tagesdosis 3-mal täglich 1 Hartkapsel (morgens, mittags und abends, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 9 mg Budesonid).

Remissionserhaltung

Nach Erreichen der Remission wird eine Tagesdosis von 2-mal täglich 1 Hartkapsel (morgens und abends, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 6 mg Budesonid) empfohlen. Falls sich die Transaminasen ALAT und/oder ASAT während dieser Behandlung erhöhen, sollte die Dosis wie für die Remissionsinduktion auf 3 Hartkapseln pro Tag gesteigert werden (entsprechend einer Gesamttagesdosis von 9 mg Budesonid).

Bei Patienten, die Azathioprin vertragen, sollte Budesonid zur Induktion und zum Erhalt der Remission mit Azathioprin kombiniert werden.

Dauer der Anwendung

Bis zum Erreichen der Remission sollte die Tagesdosis von 9 mg gegeben werden. Danach sollte für die Remissionserhaltung die Tagesdosis 6 mg betragen. Die Behandlung der Autoimmunhepatitis sollte mindestens 24 Monate fortgeführt werden. Wenn die biochemische Remission stabil ist und eine Leberbiopsie keine Anzeichen einer Entzündung zeigt, kann die Behandlung beendet werden.

Absetzen der Behandlung

Budenofalk 3 mg soll nicht abrupt, sondern allmählich abgesetzt werden (ausschleichende Dosierung). Es wird eine allmähliche Dosisreduktion über 2 Wochen empfohlen.

Patienten mit Nierenerkrankungen

Es gibt keine spezifischen Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Lebererkrankungen

Vorsicht ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Funktionseinschränkung der Leber geboten.

Kinder und Jugendliche**Kinder unter 12 Jahren**

Budenofalk® 3mg sollte Kindern unter 12 Jahren auf Grund der geringen Erfahrung und des möglicherweise erhöhten Risikos einer Nebennierensuppression in dieser Altersgruppe nicht gegeben werden.

Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budenofalk® 3mg bei Kindern von 12 bis 18 Jahren wurden bisher nicht nachge-

wiesen. Gegenwärtig verfügbare Daten zu jugendlichen Patienten (12 bis 18 Jahre) mit Morbus Crohn oder mit Autoimmunhepatitis werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sollen ca. ½ Stunde vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

Patienten mit Schluckbeschwerden können die Hartkapseln öffnen und die magensaftresistenten Pellets unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit direkt einnehmen. Die Wirksamkeit von Budenofalk® 3mg wird hierdurch nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

Budenofalk® 3mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberzirrhose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Budenofalk® 3mg führt zu niedrigeren systemischen Steroidspiegeln als eine konventionelle orale Glukokortikoidtherapie. Die Umstellung von einer anderen Glukokortikoidtherapie kann daher zu Symptomen führen, die im Zusammenhang mit dem veränderten systemischen Steroidspiegel stehen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn der Patient unter einer der nachfolgend genannten Erkrankungen leidet: Tuberkulose, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulkus, Glaukom, Katarakt oder bei familiär gehäuft aufgetretenem Diabetes oder Glaukom oder anderen Zuständen, bei denen Glukokortikoide Nebenwirkungen haben können.

Bei Patienten, die an einem Morbus Crohn des oberen Gastrointestinaltrakts leiden, ist eine Therapie mit diesem Arzneimittel nicht zweckmäßig.

Aufgrund der überwiegend lokalen Wirkung des Wirkstoffs ist ein Ansprechen bei Patienten mit Krankheitssymptomen außerhalb des Darms, z. B. an Haut, Augen oder Gelenken, nicht zu erwarten.

Insbesondere wenn das Arzneimittel über längere Zeit in höheren Dosen angewendet wird, ist besonders zu beachten, dass systemische Glukokortikoidnebenwirkungen auftreten können, wie z. B. Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verminderte Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und vielfältige psychiatrische/das Verhalten beeinflussende Wirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

Die Unterdrückung von Entzündungsreaktionen und des Immunsystems erhöht die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schweregrad. Das Risiko einer Verschlimmerung von Bakterien-, Pilz-, Amöben- und Virusinfektionen während einer Glukokortikoid-



therapie muss sorgfältig beachtet werden. Das klinische Bild kann oft atypisch sein. Schwere Infektionen wie Sepsis und Tuberkulose können maskiert werden und daher ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden.

Windpocken

Auf Windpocken muss besonders geachtet werden, da diese normalerweise leicht verlaufende Erkrankung bei immunsupprimierten Patienten einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann. Patienten, die diese Erkrankung noch nicht durchgemacht haben, sollten dazu angehalten werden, engen Kontakt zu Personen mit Windpocken oder Gürtelrose (Herpes zoster) zu vermeiden. Bei konkreter Ansteckungsgefahr sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden. Bei der Behandlung von Kindern müssen die Eltern entsprechend informiert werden. Eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) ist bei allen nicht immunen Patienten, die systemisch wirksame Glukokortikoide erhalten oder in den letzten 3 Monaten erhalten haben, angezeigt, wenn sie sich mit Windpocken angesteckt haben könnten. Die Immunisierung sollte innerhalb von 10 Tagen nach Exposition durchgeführt werden. Wenn sich die Diagnose Windpocken (Varizelleninfektion) bestätigt, bedarf die Erkrankung umgehender, spezieller Behandlung. Die Glukokortikoidtherapie sollte nicht beendet werden, die Dosis muss möglicherweise erhöht werden.

Masern

Patienten mit einem beeinträchtigten Immunsystem, die mit Masern in Kontakt gekommen sind, sollten so schnell wie möglich nach der Exposition normales Immunglobulin erhalten.

Impfstoffe

Lebendimpfstoffe dürfen nicht an Personen, die unter einer Dauerbehandlung mit Glukokortikoiden stehen, verabreicht werden. Die Antikörperbildung nach Verabreichung anderer Impfstoffe kann verringert sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Auf Grund von Erfahrungen mit Patienten, die an einer primär biliären Zirrhose (PBC) im Spätstadium mit Leberzirrhose erkrankt waren, muss bei allen Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit erhöhter systemischer Verfügbarkeit von Budesonid gerechnet werden.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen ohne Leberzirrhose war Budesonid in einer täglichen Dosis von 9 mg jedoch sicher und gut verträglich. Daher ist eine spezielle Dosierungsempfehlung für Patienten mit Lebererkrankungen ohne Leberzirrhose oder nur geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion nicht erforderlich.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Glukokortikoiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkran-

kungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Glukokortikoide gemeldet wurden.

Andere

Glukokortikoide können zu einer Supprimierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse führen und die Stressreaktion vermindern. Aus diesem Grund sollte bei Operationen oder anderen Stresssituationen gleichzeitig ein systemisch wirksames Glukokortikoid gegeben werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Budenofalk® 3mg enthält Lactose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Budenofalk® 3mg nicht einnehmen.

Bei Patienten mit Autoimmunhepatitis sollten die Serumspiegel der Transaminasen (ALAT, ASAT) regelmäßig bestimmt werden (während des ersten Behandlungsmonats alle 2 Wochen, danach mindestens alle 3 Monate), um die Budesoniddosis entsprechend anpassen zu können.

Die Anwendung des Arzneimittels Budenofalk® 3mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika

Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Pharmakokinetische Interaktionen

Cytochrom P450

- CYP3A4-Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Glukokortikoide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Glukokortikoidnebenwirkungen überwacht werden.

Die gleichzeitige orale Gabe von einmal täglich 200 mg Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von Budesonid (Einzeldosis 3 mg) um ca. das 6-fache. Bei Einnahme von Ketoconazol etwa 12 Stunden nach der Einnahme von Budesonid erhöhten sich die Konzentrationen um ca. das 3-fache. Da die Datenlage keine Dosierungsempfehlung erlaubt, sollte diese Kombination vermieden werden.

Wahrscheinlich können auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir,

Itraconazol, Clarithromycin und Grapefruitsaft die Plasmakonzentration von Budesonid erhöhen. Daher sollte eine gleichzeitige Einnahme vermieden werden.

- CYP3A4-Induktoren

Wirkstoffe wie Carbamazepin und Rifampicin, die CYP3A4 induzieren, können sowohl die systemische als auch die lokale Verfügbarkeit von Budesonid an der Darmschleimhaut reduzieren. Eine Anpassung der Budesonid-Dosierung kann erforderlich sein.

- CYP3A4-Substrate

Wirkstoffe, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, stehen in Konkurrenz zu Budesonid. Wenn die konkurrierende Substanz eine höhere Affinität zu CYP3A4 hat, kann dies zu erhöhten Budesonid-Plasmakonzentrationen führen. Falls Budesonid stärker an CYP3A4 bindet, kann es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels der konkurrierenden Substanz kommen. Eine Anpassung der Dosis der konkurrierenden Substanz kann dann notwendig werden.

Bei Frauen, die gleichzeitig Östrogene oder orale Kontrazeptiva eingenommen haben, wurde über erhöhte Plasmaspiegel und eine verstärkte Wirkung von Glukokortikoiden berichtet. Diese Wechselwirkung wurde jedoch nicht nach Einnahme niedrig dosierter Kombinationskontrazeptiva beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin in einer üblichen Dosierung und Budesonid hat einen geringen, klinisch nicht relevanten Effekt auf das pharmakokinetische Verhalten von Budesonid. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol bewirkt keine Veränderung der Pharmakokinetik von Budesonid.

Steroidbindende Wirkstoffe

Wechselwirkungen mit steroidbindenden Kunstharnen, wie Colestyramin und mit Antazida, können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Budenofalk® 3mg könnte es zu einer Abschwächung der Budesonid-Wirkung kommen. Daher sollten diese Präparate nicht gleichzeitig, sondern um mindestens 2 Stunden zeitversetzt eingenommen werden.

Da die Nebennierenrindenfunktion durch die Behandlung mit Budesonid unterdrückt sein kann, kann ein ACTH Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse anzeigen (niedrige Werte).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, es liegen überzeugende Gründe für die Behandlung mit Budenofalk® 3mg vor. Es liegen nur wenige Daten zum Ausgang der Schwangerschaft bei Anwendung von oral verabreichtem Budesonid beim Menschen vor. Obwohl Daten über die inhalative Anwendung von Budesonid bei einer großen Anzahl von schwangeren Frauen keine Hinweise auf eine nachteilige Wirkung ergaben, liegt die maximale Plasmakonzentration von Budesonid während einer Be-



handlung mit Budenofalk® 3mg vermutlich höher als nach inhalativ angewendetem Budesonid. In Tierstudien verursachte Budesonid, wie auch andere Glukokortikoide, Anomalien in der Entwicklung des Fötus (siehe auch Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz für den Menschen ist unklar.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über (es liegen Daten zur Exkretion nach inhalativer Anwendung vor). Bei Anwendung therapeutischer Dosen von Budenofalk® 3mg sind jedoch nur geringe Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Die Entscheidung für das Stillen oder Abstillen bzw. über einen Verzicht auf die Budesonidtherapie muss sorgfältig gegen den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Wirkung von Budesonid auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In Tierstudien war die Fertilität nach der Gabe von Budesonid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle.

Siehe Tabelle.

Die meisten der in dieser Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen können auch bei Behandlungen mit anderen Glukokortikoiden auftreten.

Gelegentlich können Nebenwirkungen auftreten, die typisch für systemisch wirksame Glukokortikoide sind. Diese Nebenwirkungen hängen von der Dosis, der Behandlungsdauer, einer gleichzeitig oder vorher durchgeführten Behandlung mit anderen Glukokortikoiden und der individuellen Empfindlichkeit ab.

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei oraler Gabe von Budenofalk® die Häufigkeit Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen niedriger ist als bei der oralen Gabe äquivalenter Dosen von Prednisolon.

Verschlimmerung oder Wiederauftreten von Krankheitsmanifestationen außerhalb des Darms (besonders an Haut und Gelenken) können bei der Umstellung von systemisch wirksamen Glukokortikoiden auf das lokal wirksame Budesonid auftreten.

Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten

Morbus Crohn

In klinischen Studien mit Budenofalk® 3mg an 82 pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn waren Nebennierensuppression und Kopfschmerzen die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Es wurden sowohl typische Glukokortikoid-Nebenwirkungen berichtet als auch andere seltene Reaktionen, wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Hyperakusis (siehe auch Abschnitt 5.1).

Autoimmunhepatitis

In einer klinischen Studie in der Indikation Autoimmunhepatitis waren die unerwünschten Wirkungen bei einer Untergruppe von 42 pädiatrischen Patienten in Art und Häufigkeit vergleichbar mit denen der erwachsenen Studienpopulation (siehe auch Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de
anzuzeigen.

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	Nebenwirkung
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Häufig	Cushing-Syndrom, z. B. mit Vollmondgesicht, Stammfettsucht, verminderter Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypertonie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrter Kaliumausscheidung, Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, Striae rubrae, Steroidakne, Störung der Sexualhormonsekretion (z. B. Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)
	Sehr selten	Wachstumsverzögerung bei Kindern
<u>Augenerkrankungen</u>	Selten	Glaukom, Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Häufig	Dyspepsie, Abdominalschmerz
	Gelegentlich	Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür
	Selten	Pankreatitis
	Sehr selten	Obstipation
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	Häufig	Erhöhung des Infektionsrisikos
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	Häufig	Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche und -zuckungen, Osteoporose
	Selten	Osteonekrose
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Häufig	Kopfschmerzen
	Sehr selten	Pseudotumor cerebri, einschließlich Papillenödem bei Jugendlichen
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Häufig	Depressionen, Gereiztheit, Euphorie
	Gelegentlich	Psychomotorische Hyperaktivität, Angst
	Selten	Aggression
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	Häufig	Allergisches Exanthem, Petechien, verzögerte Wundheilung, Kontaktdermatitis
	Selten	Ekchymosen
<u>Gefäßerkrankungen</u>	Sehr selten	Erhöhung des Thromboserisikos, Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Sehr selten	Müdigkeit, Unwohlsein



4.9 Überdosierung

Bisher sind keine Fälle einer Überdosierung mit Budesonid bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide mit lokaler Wirkung
ATC-Code: A07EA06

Der genaue Wirkmechanismus von Budesonid bei der Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt. Ergebnisse aus klinisch-pharmakologischen und anderen kontrollierten klinischen Studien geben starke Hinweise darauf, dass Budesonid hauptsächlich über lokale Angriffspunkte im Darm wirksam ist. Budesonid ist ein Glukokortikoid mit einer hohen lokalen entzündungshemmenden Wirkung. Bei einer Dosierung, die zu systemisch wirksamen Glukokortikoiden klinisch äquieffektiv ist, führt Budesonid zu einer signifikant geringeren Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindachse und hat einen geringeren Einfluss auf Entzündungsmarker.

Budenofalk® 3mg zeigt einen dosisabhängigen Einfluss auf die Cortisol-Plasmaspiegel. Dieser ist in der empfohlenen Dosis von 9 mg Budesonid/Tag deutlich geringer als bei einer äquivalenten Dosis systemisch wirksamer Glukokortikoide.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Morbus Crohn

Klinische Studie an erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn

Die Wirksamkeit einer 1 × täglich verabreichten Dosis von 9 mg Budesonid (9 mg OD) im Vergleich zu einer 3 × täglichen Gabe von 3 mg Budesonid (3 mg TID) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, double-dummy Studie an Patienten mit leicht bis mäßig schwerem Morbus Crohn (200 < CDAI < 400) im terminalen Ileum und/oder Colon ascendens untersucht.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 8 Wochen in Remission waren (CDAI < 150).

Insgesamt wurden 471 Patienten in die Studie eingeschlossen (full analysis set, FAS), davon 439 Patienten in die ‚per protocol‘ (PP) Analyse. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestanden keine relevanten Unterschiede. Bei der konfirmatorischen Analyse waren 71,3% der Patienten der 9 mg OD Gruppe und 75,1% der Patienten in der 3 mg TID Gruppe in Remission (PP) ($p = 0,01975$). Damit war die Nicht-Untergehenheit von 9 mg Budesonid in einer täglichen Einmaldosis im Vergleich zu 3 × täglich 3 mg Budesonid gezeigt.

Medikationsspezifische ernste Nebenwirkungen (SAE) wurden nicht berichtet.

Klinische Studien an pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn

Zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit Budenofalk 3 mg Kapseln schlossen Patienten im Alter von 8 bis 19 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem aktivem Morbus Crohn (PCDAI [pädiatrischer CD Aktivi-

tätsindex] 12,5–40) mit Entzündung im Ileum, Ileocolon oder isolierter Kolonentzündung ein.

In einer Studie wurden insgesamt 33 Patienten mit 9 mg Budesonid täglich (3 × 3 mg) für 8 Wochen gefolgt von 6 mg Budesonid täglich in Woche 9 und 3 mg Budesonid täglich in Woche 10 oder mit Prednison (40 mg/Tag für 2 Wochen, danach abnehmend in Schritten von 5 mg pro Woche gegen 0) behandelt. Eine Remission (PCDAI ≤ 10) wurde in der Budesonidgruppe bei 9/19 Patienten (47,3%) sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht und in der Prednisongruppe bei 8/14 Patienten (57,1%) in Woche 4 und bei 7/14 Patienten (50%) in Woche 12.

Eine zweite Studie mit 70 Kindern mit Morbus Crohn verglich zwei Budesonid Dosierungsschemata: Die Patienten in Gruppe 1 wurden 7 Wochen lang mit 9 mg Budesonid täglich (3 × 3 mg) gefolgt von 6 mg Budesonid täglich (2 × 3 mg) für 3 Wochen behandelt. In Gruppe 2 wurden die Patienten 4 Wochen lang mit 12 mg Budesonid am Tag (3 × 3 mg täglich und 1 × 3 mg täglich) und danach für je 3 Wochen mit 9 mg Budesonid am Tag (3 × 3 mg) und 6 mg Budesonid am Tag (2 × 3 mg) behandelt. Die mittlere Verringerung des PCDAI in Woche 7 wurde als primärer Endpunkt definiert. Es zeigte sich eine relevante Verringerung des PCDAI in beiden Patientengruppen. Die Verminderung war ausgeprägter in Gruppe 2, aber die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant (n. s.).

Der sekundäre Endpunkt, eine Verbesserung definiert als Verringerung um ≥ 10 PCDAI Punkte, erfolgte in der ersten Gruppe bei 51,4% der Patienten und in der zweiten Gruppe bei 74,3% der Patienten (n. s.). Eine Remission (PCDAI ≤ 12,5) zeigte sich bei 42,9% der Patienten in der ersten Gruppe und bei 65,7% der Patienten in der zweiten Gruppe (n. s.).

Mikroskopische Kolitis

Klinische Studien in der Remissionsinduktion der kollagenen Kolitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid zur Induktion einer Remission bei kollagener Kolitis wurden im Rahmen zweier prospektiver, doppelblinder, randomisierter, placebokontrollierter Multicenterstudien an Patienten mit aktiver kollagener Kolitis beurteilt.

In einer Studie wurden 30 Patienten auf eine Behandlung mit täglich 9 mg Budesonid randomisiert; 25 Patienten wurden 3 g Mesalazin/Tag zugewiesen und 37 Patienten erhielten ein Placebo. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Rate von Patienten, die sich in klinischer Remission befanden, definiert als ≤ 3 Stühle/Tag. Der primäre Endpunkt wurde von 80% der mit Budesonid behandelten Patienten, von 44% der Patienten unter Mesalazin sowie von 59,5% der Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht (Budesonid vs. Placebo: $p = 0,072$). Gemäß einer anderen Definition für eine klinische Remission, bei der auch die Stuhlkonsistenz berücksichtigt wird, d. h. im Schnitt weniger als 3 Stühle und weniger als 1 wässriger Stuhl/Tag in den

vorangegangenen 7 Tagen vor der letzten Anwendung des Prüfpräparats, wurde eine Remission von 80% der Patienten in der Budesonid-Gruppe, 32,0% der Patienten in der Mesalazin-Gruppe und 37,8% der Patienten, die Placebo erhielten, erreicht (Budesonid vs. Placebo: $p < 0,0006$). Budesonid erwies sich als sicher und gut verträglich. Bei keinem der in der Budesonid-Gruppe auftretenden unerwünschten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel gesehen.

In einer weiteren Studie wurden 14 Patienten auf eine Behandlung mit täglich 9 mg Budesonid randomisiert und 14 Patienten erhielten ein Placebo. Die primäre Wirksamkeitsvariable war das klinische Ansprechen, d. h. definitionsgemäß ein Rückgang der Krankheitsaktivität auf ≤ 50% gegenüber dem Studienbeginn, wobei die klinische Krankheitsaktivität als die Anzahl der Stühle während der letzten 7 Tage definiert war. Ein klinisches Ansprechen wurde von 57,1% der Patienten unter Budesonid und von 21,4% in der Placebo-Gruppe erreicht ($p = 0,05$). Budesonid erwies sich als sicher und gut verträglich. In der Budesonid-Gruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

Klinische Studie in der Remissionserhaltung der kollagenen Kolitis

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid zur Erhaltung einer Remission bei kollagener Kolitis wurden im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie an Patienten mit ruhender kollagener Kolitis beurteilt.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten in klinischer Remission über 52 Wochen. Eine Remission war definiert als ein Mittelwert von weniger als 3 Stühlen/Tag, davon im Schnitt weniger als 1 wässriger Stuhl/Tag, in der Woche vor dem letzten Besuchstermin sowie kein Rezidiv im Verlauf eines Jahres. Ein Rezidiv war definiert als durchschnittlich mindestens 3 Stühle täglich, davon im Schnitt mindestens ein 1 wässriger Stuhl/Tag, in der vorangegangenen Woche.

In der doppelblinden Phase wurden 92 Patienten randomisiert einer Behandlung zugewiesen (44 Budesonid, 48 Placebo) und nahmen mindestens eine Dosis der Prüfmedikation ein (Gesamtauswertungsgruppe bzw. Full Analysis Set [FAS]). Die Dosierung betrug 6 mg Budesonid/Tag im Wechsel mit 3 mg Budesonid/Tag (entsprechend einer mittleren Tagesdosis von 4,5 mg Budesonid). In der Endanalyse erreichten signifikant mehr Patienten in der Budesonid-Gruppe (61,4%) den primären Endpunkt als in der Placebo-Gruppe (16,7%), was die Überlegenheit von Budesonid gegenüber Placebo zeigt ($p < 0,001$).

Klinische Studie in der Remissionsinduktion der lymphozytären Kolitis

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid zur Induktion einer Remission bei lymphozytärer Kolitis wurden im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, double-dummy, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie an Patienten mit aktiver lymphozytärer Kolitis beurteilt.



Der primäre Endpunkt war die Rate von klinischen Remissionen, definiert als maximal 21 Stühle, darunter höchstens 6 wässrige Stühle, in den vorangegangenen 7 Tagen vor dem letzten Besuchstermin.

Es wurden 57 Patienten randomisiert (je 19 Patienten in die Budesonid-Gruppe, Mesalazin-Gruppe und Placebo-Gruppe), die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation einnahmen (Budesonid: 9 mg 1-mal täglich; Mesalazin: 3 g 1-mal täglich). Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen.

In der bestätigenden Analyse erreichten signifikant mehr Patienten in der Budesonid-Gruppe (78,9%) den primären Endpunkt als in der Placebo-Gruppe (42,1%), was die Überlegenheit von Budesonid gegenüber Placebo zeigt ($p = 0,010$). In der Mesalazin-Gruppe wurde eine Remission von 63,2% der Patienten erreicht ($p = 0,097$).

Autoimmunhepatitis

Klinische Studie an erwachsenen Patienten mit Autoimmunhepatitis

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie wurden 207 Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) ohne Zirrhose mit einer Initialdosis von 9 mg Budesonid/Tag ($n = 102$) oder mit 40 mg Prednison/Tag (reduziert auf 10 mg pro Tag, $n = 105$) für 6 Monate behandelt. Sobald die biochemische Remission der Laborparameter erreicht wurde, wurde die Budesonid-Dosis auf 6 mg/Tag reduziert. Die Patienten erhielten außerdem während der gesamten Studie 1–2 mg Azathioprin/kg KG/Tag. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Remission, definiert als vollständige biochemische Remission (d.h. normalisierte Aspartat- und Alaninaminotransferase Serumspiegel) ohne das Auftreten von steroid-spezifischen Nebenwirkungen nach 6 Monaten. Dieser primäre Endpunkt wurde von 47% der mit Budesonid behandelten und 18% der mit Prednison behandelten Patienten erreicht ($p < 0,001$).

Der sekundäre Endpunkt vollständige biochemische Remission nach 6 Monaten wurde von 60% der mit Budesonid behandelten Patienten und 39% der mit Prednison behandelten Patienten ($p < 0,001$) erreicht. Keine steroid-spezifischen Nebenwirkungen nach 6 Monaten zeigten 72% der mit Budesonid behandelten Patienten und 47% der mit Prednison behandelten Patienten ($p < 0,001$). Die mittlere Senkung von IgG- und γ -Globulin-Konzentrationen und die Abnahme der Anzahl von Patienten mit erhöhten IgG- und γ -Globulin-Konzentrationen zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

176 Patienten wurden nach der doppelblind-Phase in einer open-label-Phase mit 6 mg Budesonid/Tag in Kombination mit 1–2 mg Azathioprin/kg KG/Tag für weitere 6 Monate behandelt. Die Anzahl der Patienten in biochemischer Remission und die Anzahl der Patienten in vollständiger Remission (statistisch nicht signifikant) waren in der Budesonid-Gruppe der doppelblind-Phase am Ende der open-label Phase höher (vollständige Remission 60% und biochemische Remission 68,2%) als in der Prednison-Gruppe der doppelblind-Phase (vollständige Remission 49% und biochemische Remission 50,6%).

Klinische Studie an pädiatrischen Patienten mit Autoimmunhepatitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid wurde über 6 Monate an 46 pädiatrischen Patienten im Alter von 9 bis 18 Jahren untersucht. Zur Induktion einer Remission erhielten 19 Patienten Budesonid (9 mg) und 27 Patienten Prednison (initial 40 mg). Anschließend wechselten 42 der Patienten für weitere 6 Monate in eine offene Folgetherapie mit Budesonid.

Der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (= Normalisierung von ASAT und ALAT ohne steroid-spezifische unerwünschte Wirkungen) war in der Gruppe der Patienten ≤ 18 Jahre deutlich geringer als in der Gruppe der Erwachsenen. Nach weiteren 6 Monaten Behandlung mit Budesonid war der Unterschied zwischen den Altersgruppen jedoch deutlich geringer geworden. Zwischen den ursprünglichen Prednisonpatienten und den ursprünglichen Budesonidpatienten bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die magensaftresistenten Pellets in Budenofalk® 3mg Hartkapseln führen auf Grund eines speziellen Filmüberzugs zu einer Resorptionsverzögerung von 2–3 Stunden. Nach einer Einmalgabe von 1 Hartkapsel Budenofalk® 3mg vor dem Essen wurden sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Morbus Crohn ca. 5 Stunden nach der Einnahme maximale durchschnittliche Plasmaspiegel von ca. 1–2 ng/ml Budesonid gemessen. Die maximale Freisetzung erfolgt im terminalen Ileum und Caecum, den Hauptentzündungsarealen bei Morbus Crohn.

Eine gleichzeitige Einnahme von Lebensmitteln kann die Magen-Darm-Passage um ca. 2–3 Stunden verzögern. Die Resorptionsverzögerung beträgt in diesem Fall ca. 4–6 Stunden. Eine Änderung der Resorptionsrate ist damit nicht verbunden.

Verteilung

Budesonid hat ein hohes Verteilungsvolumen (ca. 3 l/kg). Die Plasmaproteinbindung beträgt durchschnittlich 85%–90%.

Biotransformation

Budesonid wird in der Leber intensiv (ca. 90%) zu Metaboliten mit schwacher Glukokortikoidwirkung verstoffwechselt. Verglichen mit Budesonid beträgt die Glukokortikoidwirkung der Hauptmetaboliten, 6- β -Hydroxybudesonid und 16- α -Hydroxyprednisolon weniger als 1%.

Elimination

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3–4 Stunden. Die systemische Verfügbarkeit beträgt bei gesunden Freiwilligen und bei nüchternen Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen etwa 9%–13%. Die Clearance für Budesonid liegt bei ca. 10–15 l/min. Budesonid wird nicht oder nur in unbedeutenden Mengen über die Nieren ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ein erheblicher Anteil von Budesonid wird in der Leber metabolisiert. In Abhängigkeit von Art und Schwere der Lebererkrankung kann die Metabolisierung von Budesonid über CYP3A bei diesen Patienten verringert und dadurch der Anteil von systemisch wirksamen Budesonid erhöht sein.

Pädiatrische Patienten

Die Pharmakokinetik von Budesonid wurde an 12 pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn untersucht (Alter: 5 bis 15 Jahre). Bei einer Verabreichung von Budesonid Mehrfachdosen (3×3 mg Budesonid für eine Woche) war die mittlere AUC von Budesonid während des Dosierungsintervalls 7 ng·h/ml und die C_{max} ungefähr 2 ng/ml. Die Verteilung von oral verabreichtem Budesonid (3 mg Einfachdosis) in pädiatrischen Patienten war ähnlich der in Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Budesonid wurden Atrophien der Thymusdrüse und der Nebennierenrinde sowie eine Abnahme der Lymphozyten beobachtet. Diese Effekte waren ähnlich oder weniger stark ausgeprägt als bei anderen Glukokortikoiden. Wie bei anderen Glukokortikoiden können diese Steroideffekte in Abhängigkeit der Dosis, der Anwendungsdauer und der Erkrankung auch für den Menschen von Bedeutung sein.

Budesonid hat in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien keine mutagenen Effekte gezeigt.

In Studien zur chronischen Toxizität von Budesonid in Ratten wurde eine geringfügig erhöhte Anzahl an basophilen Leberfoci beobachtet. In Kanzerogenitätsstudien waren die Inzidenzen von primären hepatozellulären Neoplasien, Astrozytoma (männliche Ratten) und Mammatumoren (weibliche Ratten) erhöht. Diese Tumoren sind vermutlich auf spezifische Steroidrezeptorwirkungen sowie auf eine erhöhte metabolische Belastung der Leber und anabole Effekte zurückzuführen. Diese Befunde wurden in der Ratte auch mit anderen Glukokortikoiden beobachtet und stellen daher einen Klasseneffekt dar. Beim Menschen sind keine vergleichbaren Effekte nach Budesonid-Gabe bekannt, weder aus klinischen Studien noch aus spontanen Berichten.

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei trächtigen Tieren kann Budesonid, wie andere Glukokortikoide, zu Anomalien in der fötalen Entwicklung führen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unklar (siehe auch Abschnitt 4.6).

Der Wirkstoff Budesonid stellt ein Umweltisiko für die aquatische Umwelt dar, insbesondere für Fische.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K25, Lactose-Monohydrat, Sucrose, Talkum, Maisstärke, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 2) (Ph. Eur.), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (= Eudragit L, S, RS und RL), Triethylcitrat, Titandioxid (E171), gereinigtes Wasser, Gelatine, Erythrosin (E127), Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVDC Blister

Packungsgrößen

Originalpackungen zu 20 **N 1**, 50 **N 2** und 100 **N 3** magensaftresistenten Hartkapseln
 Klinikpackung zu 200 (10 × 20) magensaftresistenten Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann eine Gefahr für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).
 Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
 Leinenweberstr. 5
 79108 Freiburg
 Deutschland
 Tel.: (0761) 1514-0
 Fax: (0761) 1514-321
 E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
 www.drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

81258.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt