

**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).

Hinweise:

Bei Patienten, die an einem Morbus Crohn des oberen Gastrointestinaltraktes leiden, erscheint eine Therapie mit Budenofalk® 3mg nicht zweckmäßig.

Bei Patienten, bei denen Krankheitssymptome außerhalb des Darmes (extraintestinal), z. B. an Haut, Augen oder Gelenken auftreten, ist eine Wirkung von Budenofalk® 3mg auf diese Krankheitssymptome auf Grund seiner lokalen Wirkung nicht zu erwarten.

- Kollagene Kolitis
- Autoimmunhepatitis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung:**

Morbus Crohn

Erwachsene (über 18 Jahre):

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) vor den Mahlzeiten.

Kollagene Kolitis

Erwachsene (über 18 Jahre):

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

Autoimmunhepatitis

Erwachsene (über 18 Jahre):

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.

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:

Budenofalk® 3mg sollte Kindern auf Grund der geringen Erfahrung in dieser Altersgruppe nicht gegeben werden.

Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budenofalk® 3mg bei Kindern von 12 bis 18 Jahren wurden bisher nicht nachgewiesen. Gegenwärtig verfügbare Daten zu jugendlichen Patienten (12 bis 18 Jahre) mit Autoimmunhepatitis werden in den Abschnitten „Unerwünschte Wirkungen“ und „Pharmakodynamik“ 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.

Dauer der Anwendung:

Morbus Crohn und kollagene Kolitis

Die Dauer der Anwendung beträgt im Allgemeinen 8 Wochen.

In der Regel wird die volle Wirkung nach 2–4 Wochen erreicht.

Autoimmunhepatitis

Nach Erreichen einer Remission sollte die Behandlung der Autoimmunhepatitis mindestens 24 Monate fortgeführt werden. Wenn die biochemische Remission stabil ist und eine Leberbiopsie keine Anzeichen einer Entzündung zeigt, kann die Behandlung beendet werden.

Budenofalk® 3mg soll nicht abrupt, sondern allmählich abgesetzt werden (ausgleichende Dosierung). In der ersten Woche sollte die Dosierung auf 2 Hartkapseln pro Tag (je 1 Hartkapsel morgens und abends) reduziert werden. In der zweiten Woche sollte nur noch morgens 1 Hartkap-

sel eingenommen werden. Anschließend kann die Behandlung beendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Budenofalk® 3mg darf nicht eingenommen werden bei:

- 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 Steroidtherapie. Die Umstellung von einer anderen Steroidtherapie 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.

Insbesondere wenn das Arzneimittel über längere Zeit in höheren Dosen angewendet wird, ist besonders zu beachten, dass systemische Steroidnebenwirkungen auftreten können wie z. B. Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verminderte Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und sehr selten vielfältige psychiatrische Wirkungen oder solche, die das Verhalten betreffen (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 Glukokortikoidtherapie muss sorgfältig beachtet werden. Die Klinik 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 ist bei allen nicht immunen Patienten, die systemisch wirksame Kortikoide 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 Kortikoidtherapie 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.

Lebendimpfstoffe:

Lebendimpfstoffe dürfen nicht an Personen, die unter einer Dauerbehandlung mit Kortikoiden 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.

Andere:

Kortikosteroide können zu einer Supprimierung der 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 Ketokonazol oder anderen CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Budenofalk® 3mg enthält Lactose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Mangel 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:

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 (z. B. mit Budesonid 3 mg Kapseln) 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 CYP3A 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 Kortikosteroiden berichtet. Diese Wechselwirkung wurde jedoch nicht nach Einnahme von niedrig dosierten 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.

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 Behandlung 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 < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 unter Budenofalk® 3mg die Häufigkeit



Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	Reaktion
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Häufig	Cushing-Syndrom, z. B. mit Vollmondgesicht, Stammfettsucht, verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypertonie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte 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>	Sehr selten	Glaukom, Katarakt
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Sehr selten	Magenbeschwerden, gastroduodenales Ulkus, Pankreatitis, Verstopfung
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	Häufig	Erhöhung des Infektionsrisikos
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	Häufig	Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche und -zuckungen, Osteoporose
	Sehr selten	Aseptische Knochennekrosen (Femur und Humeruskopf)
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Häufig	Kopfschmerzen
	Sehr selten	Pseudotumor cerebri einschließlich Papillenödem bei Jugendlichen
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Häufig	Depressionen, Gereiztheit, Euphorie
	Sehr selten	Vielfältige psychiatrische Wirkungen oder solche, die das Verhalten beeinträchtigen
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	Häufig	Allergisches Exanthem, Petechien, Ekchymosen, verzögerte Wundheilung, Kontaktdermatitis
<u>Gefäßerkrankungen</u>	Sehr selten	Erhöhung des Thromboserisikos, Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)
<u>Allgemeine Erkrankungen</u>	Sehr selten	Müdigkeit, Unwohlsein

Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen niedriger ist als bei der oralen Gabe äquivalenter Dosen von Prednisolon.

Bei der Umstellung von systemisch wirksamen Glukokortikoiden auf das lokal wirksame Budesonid können sich Krankheitsmanifestationen außerhalb des Darms (besonders an Haut und Gelenken) verschlimmern oder wieder auftreten.

Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien mit Patienten, die an einer Autoimmunhepatitis leiden

In einer klinischen Studie bei Autoimmunhepatitis wurden bei 57 % der 102 Patienten unter Budesonid Nebenwirkungen berichtet (zum Vergleich: bei 79 % der 105 Patienten unter Prednison). Am häufigsten wurden unter Budesonid Hautveränderungen, (insbesondere Akne) [23 % der Behandelten], endokrine Störungen im Sinne von Cushing-Symptomen [16 % der Behandelten], Magen-Darm-Störungen [14 % der Behandelten], psychiatrische Störungen (hauptsächlich Stimmungsschwankungen) [14 % der Behandelten] und Kopfschmerzen [12 % der Behandelten] berichtet. Diese Nebenwirkungen wurden bis auf Kopfschmerzen seltener unter Budesonid als unter Prednison beobachtet.

Die unerwünschten Wirkungen bei einer Untergruppe von pädiatrischen Patienten waren in Art und Häufigkeit vergleichbar mit denen bei erwachsenen Patienten (siehe auch Abschnitt „Pharmakodynamik“).

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 5
53175 Bonn
www.bfarm.de
anzuzeigen.

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-Nebennierenrindenachse und hat einen geringeren Einfluss auf Entzündungsmarker.

Budenofalk® 3mg zeigt einen dosisabhängigen Einfluss auf die Cortisol-Plasmaspiegel. Dieser ist in der empfohlenen Dosis

von 3 x 3 mg Budesonid/Tag deutlich geringer als bei einer äquivalenten Dosis von systemisch wirksamen Glukokortikoiden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studie zu Morbus Crohn

Die Wirksamkeit einer 1 x täglich verabreichten Dosis von 9 mg Budesonid (9 mg OD) im Vergleich zu einer 3 x täglichen Gabe von 3 mg Budesonid (3 mg TID) wurde in einer randomisierten, doppel-blinden, 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-Unterlegenheit von 9 mg Budesonid in einer täglichen Einmaldosis im Vergleich zu 3 x täglich 3 mg Budesonid gezeigt.

Medikations-spezifische ernste Nebenwirkungen (SAE) wurden nicht berichtet.

Kinder und Jugendliche

Klinische Studie zur 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 die Patienten für



weitere 6 Monate in eine offene Folgetherapie mit Budesonid.

Der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (= Normalisierung von ASAT und ALAT **ohne** steroidspezifische 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, 6β-Hydroxybudesonid und 16-Hydroxyprednisolon weniger als 1%.

Ausscheidung:

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.

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 vor allem eine reduzierte Lymphozytenzahl beobachtet. Diese Effekte waren weniger oder ähnlich stark ausgeprägt wie bei anderen Glukokortikoiden. Wie bei anderen Glukokortikoiden auch können diese Steroideffekte in Abhängigkeit von der Dosis und Anwendungsdauer sowie 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 chronischen Studien mit Budesonid an Ratten wurde eine geringfügig erhöhte Anzahl an basophilen Leberfoci beobachtet. In Kanzerogenitätsstudien waren die Inzidenzen der primären hepatozellulären Neoplasien, der Astrozytome (männliche Ratten) und der Mammatumore (weibliche Ratten) erhöht. Diese Tumore sind vermutlich auf spezifische Steroidrezeptorwirkungen sowie auf eine erhöhte metabolische Belastung und anabole Effekte der Leber zurückzuführen. Die Befunde wurden in der Ratte auch mit anderen Glukokortikoiden beobachtet und stellen einen Klasseneffekt in dieser Spezies dar.

Budesonid hatte keine Wirkung auf die Fertilität von Ratten. Bei trächtigen Tieren führte Budesonid wie andere Glukokortikoide zu einem Absterben von Föten sowie zu Anomalien in der fötalen Entwicklung (reduzierte Wurfgröße, intrauterine Wachstumsverzögerung der Föten und Skelettanomalien). Es wurde berichtet, dass einige Glukokortikoide im Tierversuch Gaumenspalten verursachen. Die klinische Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist bisher nicht geklärt (siehe Abschnitt 4.6).

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 (E 171), gereinigtes Wasser, Gelatine, Erythrosin (E 127), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), 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 **N1**, 50 **N2** und 100 **N3** magensaftresistenten Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany
Tel.: (0761) 1514-0
Fax: (0761) 1514-321
E-mail: zentrale@drfalkpharma.de
<http://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

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt