DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Jorveza® 0,2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jorveza 0,2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 0,2 mg Budesonid.

Jede Flasche zu 165 ml enthält 33 mg Budesonid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 100 mg Saccharose und 0,86 mg Natriumbenzoat (E 211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weißliche, visköse Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jorveza 0,2 mg/ml Suspension zum Einnehmen wird bei pädiatrischen Patienten von 2 bis 17 Jahren zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Gastroenterologen oder von einem Arzt, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der eosinophilen Ösophagitis hat, eingeleitet werden. Erwachsene Patienten mit eosinophiler Ösophagitis können mit Budesonid Schmelztabletten behandelt werden.

Dosierung

Induktionstherapie
Kinder von 2 bis 11 Jahren

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 1 mg Budesonid, verabreicht als zwei separate Dosen pro Tag: eine Dosis von 2,5 ml Suspension (entsprechend 0,5 mg Budesonid) morgens und eine Dosis von 2,5 ml Suspension (entsprechend 0,5 mg Budesonid) abends.

Jugendliche von 12 bis 17 Jahren

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 2 mg Budesonid, verabreicht als zwei separate Dosen pro Tag: eine Dosis von 5 ml Suspension (entsprechend 1 mg Budesonid) morgens und eine Dosis von 5 ml Suspension (entsprechend 1 mg Budesonid) abends.

Die übliche Dauer einer Induktionstherapie beträgt 12 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb von 12 Wochen nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, kann die Behandlung bis zu 24 Wochen lang erfolgen. Bei Patienten mit langjähriger oder ausgedehnter Erkrankung und stärkerer Krankheitsaktivität ist die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer verlängerten Induktionsphase erhöht.

Erhaltungstherapie
Kinder von 2 bis 11 Jahren

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 0,5 mg Budesonid, verabreicht als eine Einzeldosis von 2,5 ml Suspension (entsprechend 0,5 mg Budesonid) morgens, abhängig von den individuellen klinischen Bedürfnissen des Patienten.

Eine Erhaltungsdosis von 0,5 mg Budesonid zweimal täglich wird für Patienten mit langjähriger Krankengeschichte und/oder großer Ausdehnung der ösophagealen Entzündung während des akuten Krankheitszustands empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Jugendliche von 12 bis 17 Jahren

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 1 mg Budesonid, verabreicht als eine Einzeldosis von 5 ml Suspension (entsprechend 1 mg Budesonid) morgens, abhängig von den individuellen klinischen Bedürfnissen des Patienten.

Eine Erhaltungsdosis von 1 mg Budesonid zweimal täglich wird für Patienten mit langjähriger Krankengeschichte und/oder großer Ausdehnung der ösophagealen Entzündung während des akuten Krankheitszustands empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die Dauer der Erhaltungstherapie wird vom behandelnden Arzt bestimmt. Nach längerer Behandlung ist ein Ausschleichen der Dosis erforderlich. Es wird empfohlen, bei anhaltenden oder erneut auftretenden Symptomen Kontrollendoskopien durchzuführen. Darüber hinaus werden Nachsorgeendoskopien gemäß den geltenden klinischen Leitlinien empfohlen, da die Symptome die histologische Krankheitsaktivität nicht zuverlässig vorhersagen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Derzeit liegen keine Daten für erwachsene oder pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Da Budesonid nicht über die Nieren ausgeschieden wird, können Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung unter Vorsicht mit den gleichen Dosen behandelt werden wie Patienten ohne Nierenfunktionsstörung. Die Anwendung von Budesonid bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörungen
Bei der Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit anderen Budesonid enthaltenden Arzneimitteln waren die Budesonidspiegel erhöht. Es gibt jedoch keine systematische Studie, die die unterschiedlichen Schweregrade von Leberfunktionsstörungen untersucht. Patienten mit einer Leberfunktionsstörung sollten nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension zum Einnehmen ist nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Zur Dosierung der Suspension zum Einnehmen ist ausschließlich die enthaltene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen als Dosierhilfe zu verwenden. Nutzen Sie keine andere Dosierhilfe.

Die Suspension muss vor Gebrauch gut geschüttelt werden. Um die Flasche zu öffnen, muss die Schutzkappe fest nach unten gedrückt und diese gegen den Uhrzeigersinn gedreht werden. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen muss fest in die Flasche eingeführt werden, während der Kolben der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vollständig nach unten gedrückt wird. Die Flasche muss auf den Kopf gedreht und die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen festgehalten werden, während die Spritze vorsichtig bis zum gewünschten Füllstand gefüllt wird. Anschließend muss die Flasche wieder umgedreht und die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vorsichtig abgenommen werden, indem sie von der Flasche abgedreht wird. Die Spitze der Spritze muss unmittelbar danach in den Mund des Patienten gesetzt und der Kolben ganz nach unten gedrückt werden. Der Patient soll dann die in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen enthaltene Suspension vollständig schlucken. Die Schutzkappe muss wieder auf die Flasche geschraubt werden. Nach jeder Anwendung muss der Kolben aus dem Zylinder genommen und beide Teile mit kaltem Wasser abgespült und an der Luft getrocknet werden. Der Kolben muss vor dem nächsten Gebrauch wieder in den Zylinder eingesetzt werden.

Trinken, Essen oder das Durchführen von Mundhygiene (z. B. Zähneputzen und Mundspülung) sind nach der Einnahme der Suspension zum Einnehmen mindestens 30 Minuten lang zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Die Unterdrückung von Entzündungsreaktionen und der Immunabwehr erhöht die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schweregrad. Symptome von Infektionen können atypisch oder maskiert sein.

In klinischen Studien mit Budesonid Schmelztabletten und Suspension zum Einnehmen wurden orale, oropharyngeale und ösophageale Candida-Infektionen sehr häufig beobachtet. Allerdings war die Häufigkeit in einer klinischen Studie mit Budesonid Suspension zum Einnehmen geringfügig niedriger (siehe Abschnitt 4.8).

Falls nötig kann eine symptomatische Candidose des Mundes und Rachens mit einem topischen oder systemischen Antimykotikum behandelt werden, während die Behandlung mit Budesonid Suspension zum Einnehmen fortgeführt wird.

Windpocken, Gürtelrose (Herpes zoster) und Masern können bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, einen schwerwiegenderen Verlauf nehmen. Bei Patienten, die diese Erkrankungen noch nicht durchgemacht haben, ist der Impfstatus zu überprüfen und es ist besondere Vorsicht geboten, um eine Exposition zu vermeiden.

Impfstoffe

Die gemeinsame Verabreichung von Lebendimpfstoffen und Glukokortikoiden ist zu ver-

meiden, da dies wahrscheinlich die Immunantwort auf Impfstoffe abschwächt. Die Antikörperbildung nach Verabreichung anderer Impfstoffe kann verringert sein.

Systemische Glukokortikoidnebenwirkungen und Begleiterkrankungen

Es können systemische Glukokortikoidnebenwirkungen (z. B. Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, Katarakt, Glaukom, verminderte Knochenmineraldichte und vielfältige psychiatrische Wirkungen) auftreten (siehe auch Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen sind von der Behandlungsdauer, einer gleichzeitigen oder früheren Glukokortikoidtherapie und der individuellen Empfindlichkeit abhängig.

Bei Patienten mit Infektionen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulkus, Glaukom, Katarakt sowie bei Diabetes oder Glaukom in der Familienanamnese kann das Risiko für das Auftreten von systemischen Glukokortikoidnebenwirkungen erhöht sein (siehe unten und Abschnitt 4.8), weshalb diese Patienten auf das Auftreten solcher Nebenwirkungen überwacht werden sollen.

Angioödem

Bei der Anwendung von Budesonid Schmelztabletten wurde von Angioödemen berichtet, meistens im Rahmen allergischer Reaktionen, die mit Ausschlag und Juckreiz einhergingen. Treten Anzeichen eines Angioödems auf, sollte die Behandlung beendet werden.

Sehstörung

Bei der systemischen oder topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Wachstum und Kontrolle

Es wird empfohlen, bei Kindern, die eine Langzeitbehandlung mit Budesonid erhalten, regelmäßig die Körpergröße zu kontrollieren. Bei verzögertem Wachstum sind der Nutzen der Corticosteroidbehandlung und die möglichen Risiken einer Wachstumsbeeinträchtigung sorgfältig abzuwägen. Wird die Entscheidung getroffen, die Behandlung mit Budesonid fortzusetzen, ist die Dosis auf die niedrigste Dosis zu senken, mit der eine wirksame Kontrolle der Erkrankung beibehalten werden kann.

Wirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse

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

CYP3A4-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinflussung des ACTH-Stimulationstests

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

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Natriumbenzoat
Dieses Arzneimittel enthält 0,86 mg Natriumbenzoat pro ml Suspension zum Einnehmen.

Saccharose
Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Saccharose pro ml Suspension zum Einnehmen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Saccharose kann schädlich für die Zähne sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4-Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Cobicistat oder Grapefruitsaft kann es zu einem deutlichen Anstieg der Budesonid-Konzentration im Plasma kommen und es ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sind die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen zu überwachen.

Die gleichzeitige orale Gabe von einmal täglich 200 mg Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentration von Budesonid (Einzeldosis 3 mg) um ca. das 6-Fache. Bei Einnahme von Ketoconazol etwa 12 Stunden nach der Einnahme von Budesonid erhöhte sich die Plasmakonzentration von Budesonid um ca. das 3-Fache.

Östrogene, orale Kontrazeptiva

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

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden. Dies ist eine bekannte mögliche Nebenwirkung von Glukokortikoiden.

Saluretika

Die gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden kann zu einer verstärkten Kaliumausscheidung und einer verschlimmerten Hypokaliämie führen.

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 Budesonid vor. Es liegen nur wenige Daten zu Schwangerschaftsausgängen nach oraler Gabe von Budesonid beim Menschen vor. Obwohl Daten über die inhalative Anwendung von Budesonid bei einer großen Anzahl von exponierten schwangeren Frauen keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung ergaben, muss davon ausgegangen werden, dass die maximale Plasmakonzentration von Budesonid während einer Behandlung mit Jorveza höher ist als nach inhalativ angewendetem Budesonid. Bei trächtigen Tieren verursachte Budesonid, wie auch andere Glukokortikosteroide, Anomalien in der fetalen Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unklar.

Stillzeit

Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden (es liegen Daten zur Exkretion nach inhalativer Anwendung vor). Bei oraler Anwendung von Budesonid im therapeutischen Bereich sind jedoch nur geringe Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Budesonid verzichtet werden soll/die Behandlung mit Budesonid zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkung von Budesonid auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In tierexperimentellen Studien war die Fertilität nach Behandlung mit Budesonid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kinder und Jugendliche von 2 bis 17 Jahren
In der pädiatrischen klinischen Studie PEDEOS 1 (BUU-5/EEA) mit Budesonid 0,2 mg/ml Suspension zum Einnehmen traten bei 8,0 % der Patienten in allen Budesonid-Dosierungsgruppen lokale Pilzinfektionen (klinisch manifeste oder histologisch bestätigte Candidose) auf, unabhängig von der Dosis. Alle Fälle waren nicht schwerwiegend, im Allgemeinen von geringer In-

tensität, beeinträchtigten im Allgemeinen nicht die normalen täglichen Aktivitäten und hatten keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt.

Erwachsene ab 18 Jahren
In klinischen Studien mit Jorveza 0,5 mg und 1 mg Schmelztabletten waren Pilzinfektionen in Mund, Rachen und Speiseröhre die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. In den klinischen Studien BUL-1/EEA und BUL-2/EER bestand bei insgesamt 44 von 268 erwachsenen Patienten (16,4 %), welche die Schmelztabletten erhalten hatten, der Verdacht auf eine symptomatische Pilzinfektion. Alle diese Fälle waren von schwacher oder mittlerer Intensität. Die Gesamtzahl der Infektionen (einschließlich symptomfreier Infektionen, die mittels Endoskopie und Histologie diagnostiziert wurden) betrug 92, die bei 72 von 268 Patienten (26,9 %) auftraten. Die bis zu 3 Jahren dauernde Langzeittherapie mit Budesonid Schmelztabletten (48 Wochen in Studie BUL-2/EER, gefolgt von einer 96-wöchigen, unverblindeten Behandlung) führte zu keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen einschließlich Candidose.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Budesonid 0,5 mg und 1 mg Schmelztabletten und 0,2 mg/ml Suspension zum Einnehmen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Die folgenden bekannten Nebenwirkungen der therapeutischen Klasse (Corticosteroide, Budesonid) könnten ebenfalls unter diesem Arzneimittel auftreten (die Häufigkeit ist nicht bekannt).

Siehe Tabelle 2

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
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer kurzzeitigen Überdosierung sind keine medizinischen Notfallmaßnahmen erforderlich. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Es erfolgt eine symptomatische und unterstützende Behandlung.

Tabelle 1

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ösophageale Candidose, orale Candidose und/oder Candidose des Oropharynx		Nasopharyngitis, Pharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörung	Angst, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Dysgeusie	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen		Trockene Augen	
Gefäßerkrankungen			Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Halstrockenheit, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit, orale Parästhesie, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit, Glossodynie, Erkrankung der Zunge, oraler Herpes	Abdominalschmerz, Spannungsgefühl im Bauch („Blähbauch"), Dysphagie, erosive Gastritis, Magengeschwür, Lippenödem, Zahnfleischschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Fremdkörpergefühl
Untersuchungen		Cortisol im Blut erniedrigt	Osteokalzin erniedrigt, Gewicht erhöht

Tabelle 2

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Erhöhung des Infektionsrisikos
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Gereiztheit, Euphorie, psychomotorische Hyperaktivität, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Pseudotumor cerebri einschließlich Papillenödem bei Jugendlichen
Augenerkrankungen	Glaukom, Katarakt (einschließlich subkapsuläre Katarakt), verschwommenes Sehen, zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR) (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Thromboserisikos, Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Zwölffingerdarmgeschwüre, Pankreatitis, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Allergisches Exanthem, Petechien, verzögerte Wundheilung, Kontaktdermatitis, Ekchymosen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche und -zuckungen, Osteoporose, Osteonekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Corticosteroide mit lokaler Wirkung, ATC-Code: A07EA06

Wirkmechanismus

Budesonid ist ein nicht-halogeniertes Glukokortikoid, das über die Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor primär antiphlogistisch wirkt. Bei der Behandlung einer eosinophilen Ösophagitis mit diesem Arzneimittel hemmt Budesonid die antigenstimulierte Ausschüttung zahlreicher proinflammatorischer Signalmoleküle wie z. B. TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), Interleukin-13 und Eotaxin-3 im Ösophagusepithel, was zu einer signifikanten Abnahme der entzündungsbedingten Infiltration des Ösophagus durch eosinophile Granulozyten führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene ab 18 Jahren

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Phase-III-Studie (BUL-1/EEA) an 88 erwachsenen Patienten mit aktiver eosinophiler Ösophagitis (Randomisierungsverhältnis 2:1) induzierte 1 mg Budesonid zweimal täglich als Schmelztablette über 6 Wochen bei 34 von 59 Patienten (57,6 %) eine klinisch-pathologische Remission (definiert als Maximum von < 16 Eosinophilen/mm^2 im hochauflösenden Bereich bei ösophagealen Biopsien plus keine oder nur minimale Symptome in Form von Dysphagie oder Schmerzen beim Schlucken), versus 0/29 Patienten (0 %) in der Placebogruppe. Eine unverblindete Weiterbehandlung mit 1 mg Budesonid Schmelztabletten zweimal täglich über weitere 6 Wochen bei Patienten, die während der doppelblinden Phase keine Remission erzielt hatten, führte zu einem Anstieg des Anteils von Patienten mit klinisch-pathologischer Remission auf 84,7 %.

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Phase-III-Studie (BUL-2/EER) an 204 erwachsenen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis in klinisch-pathologischer Remission wurden die Patienten über 48 Wochen mit 0,5 mg Budesonid zweimal täglich (BID), 1 mg Budesonid BID oder Placebo (alle in Form von Schmelztabletten) behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten ohne Behandlungsversagen, wobei ein Behandlungsversagen definiert war als klinisches Rezidiv (Schwere der Dysphagie oder Schmerzen beim Schlucken, jeweils ≥ 4 Punkte auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 – 10) und/oder histologisches Rezidiv (≥ 48 Eosinophile/mm^2 im hochauflösenden Bereich bei ösophagealen Biopsien) und/oder Steckenbleiben von Nahrung, was einen endoskopischen Eingriff erforderte, und/oder Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation und/oder vorzeitiger Abbruch ohne Angabe von Gründen. Bei den Patienten in der Gruppe mit 0,5 mg Budesonid BID (73,5 %) und der Gruppe mit 1 mg Budesonid BID (75,0 %) waren nach 48 Wochen signifikant mehr Patienten ohne Behandlungsversagen als in der Placebogruppe (4,4 %).

Der stringenteste sekundäre Endpunkt „*deep disease remission*“, d. h. eine tiefe klinische, tiefe endoskopische und histologische Remission, zeigte eine klinisch relevante höhere Wirksamkeit in der 1-mg-BID-Gruppe (52,9 %) als in der 0,5-mg-BID-Gruppe (39,7 %), was darauf hindeutet, dass eine höhere Budesonid-Dosis zum Erreichen und Aufrechterhalten der „*deep disease remission*“ von Vorteil sein kann.

Der doppelblinden Phase folgte eine optionale 96-wöchige unverblindete Behandlung mit einer empfohlenen Dosis von 0,5 mg Budesonid Schmelztabletten BID oder bis zu 1 mg Budesonid Schmelztabletten BID. Bei mehr als 80 % der Patienten konnte die klinische Remission über 96 Wochen aufrechterhalten werden (definiert als wöchentlicher eosinophiler Ösophagitis-Aktivitätsindex-Pro ≤ 20), während es bei lediglich 2/166 Patienten (1,2 %) zu einem Steckenbleiben von Nahrung kam. Darüber hinaus blieben 40/49 Patienten (81,6 %) von Beginn der Studie BUL-2/EER bis zum Ende der 96-wöchigen unverblindeten Phase in tiefer histologischer Remission (0 Eosinophile/mm^2 im hochauflösenden Bereich bei allen Biopsien). Über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren (d. h. 96-wöchige, unverblindete Behandlung mit Budesonid Schmelztabletten im Anschluss an eine 48-wöchige, doppelblinde Erhaltungstherapie) wurde kein Wirksamkeitsverlust beobachtet.

Kinder und Jugendliche von 2 bis 17 Jahren

Die Studie BUU-5/EEA (PEDEOS-1), eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie der Phase II/III, wurde an 76 pädiatrischen Patienten (2 bis 17 Jahre) mit aktiver eosinophiler Ösophagitis durchgeführt. Dabei wurde eine 12-wöchige orale Behandlung mit zwei verschiedenen Tagesdosen von 0,2 mg/ml Budesonid Suspension zum Einnehmen mit Placebo verglichen: 1) hohe Dosis (BOS-H; 2 bis 11 Jahre: 0,5 mg Budesonid zweimal täglich; 12 bis 17 Jahre: 1,0 mg Budesonid zweimal täglich); 2) niedrige Dosis (BOS-L; 2 bis 11 Jahre: 0,5 mg Budesonid einmal täglich am Morgen; 12 bis 17 Jahre: 1,0 mg Budesonid einmal täglich am Morgen); 3) Placebo-Suspensionsgruppe.

Der primäre Endpunkt war die Rate der Patienten mit pathologischer Remission (Maximum < 16 Eos/mm^2 im hochauflösenden Bereich [d. h. < 5 Eos/mm^2 im hochauflösenden Bereich]) und klinischem Ansprechen (≥ 30 % Rückgang des Gesamtscores des PEESS v2.0) in Woche 12. Signifikant mehr Patienten in den Gruppen BOS-H (69,2 %) und BOS-L (46,2 %) erreichten den Endpunkt im Vergleich zu Placebo (0,0 %) (FAS-DB, $p < 0{,}0001$). BOS-H führte bei fast allen behandelten Patienten (88,5 %) zu einer histologischen Remission im Vergleich zu BOS-L (61,5 %) und zu Placebo (0 %), unabhängig von der Lokalisation, dem Ausmaß oder der Schwere der Speiseröhrenentzündung sowie in beiden Altersuntergruppen. Es gab keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede beim klinischen Ansprechen in Woche 12 (wichtiger sekundärer Endpunkt). Dies ist primär durch ein hohes Ansprechen auf Placebo zu erklären, das Ergebnis zeigt jedoch an, dass eine Besserung der Symptome nicht notwendigerweise das histologische Ansprechen vorhersagt.

An die Doppelblindphase schloss sich eine optionale 12-wöchige unverblindete Induktionsphase mit BOS-H für Patienten an, die während der Doppelblindphase nicht angemessen auf BOS-H, BOS-L oder Placebo ansprachen. Nach diesen zusätzlichen 12 Wochen der BOS-H-Induktionstherapie wurden 45 von 52 Patienten (86,5 %) in eine pathologische Remission gebracht, die mit einem klinischen Ansprechen assoziiert war.

Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprachen, konnten eine zusätzliche 24-wöchige unverblindete Therapie mit BOS-L erhalten, mit der Option einer Eskalation auf BOS-H. In dieser Phase erwies sich BOS als hochwirksam bei der Aufrechterhaltung und sogar weiteren Verstärkung der während der Induktionstherapie erreichten klinischen Remission. Es liegen keine Ergebnisse zur histologischen Remission vor, da in der Verlängerungsphase keine Endoskopien durchgeführt wurden.
Angaben zu den beobachteten Nebenwirkungen finden sich unter Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Budesonid wird nach der Gabe von Jorveza 0,2 mg/ml Suspension zum Einnehmen rasch resorbiert. Pharmakokinetische Daten nach Anwendung einer Einzeldosis von 1 mg Budesonid bei gesunden Probanden im Nüchternzustand zeigen in zwei unterschiedlichen Studien eine mediane Verzögerungszeit von 0,00 – 0,08 Stunden (Spanne 0,00 – 0,17 Stunden) und eine mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 0,7 – 1,00 Stunden (Spanne 0,33 – 1,75 Stunden). Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) lag bei 0,39 – 0,41 ng/ml (Spanne 0,09 – 0,90 ng/ml) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) betrug 1,47 – 1,49 h*ng/ml (Spanne 0,53 – 3,85 h*ng/ml).

Nach der Gabe der Suspension zum Einnehmen an nicht nüchterne Probanden verringerte sich die C_{max} von Budesonid um 36 – 41 %, während die T_{max} im Vergleich zur Verabreichung im Nüchternzustand um 0,90 – 1,25 h anstieg. Es wurde kein Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die $AUC_{0-\infty}$ festgestellt.

Nach zweimal täglicher Gabe von 5 ml Suspension zum Einnehmen über 7 Tage zeigte Budesonid im Vergleich zur Einzeldosis eine Akkumulation von etwa 15 % hinsichtlich des Ausmaßes der Exposition ($AUC_{0-24,ss}$).

Bei pädiatrischen Patienten (2 bis 17 Jahre) mit eosinophiler Ösophagitis war die Bioverfügbarkeit von Budesonid aus der Suspension zum Einnehmen etwa 60 % niedriger als bei erwachsenen gesunden Probanden. Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren wiesen im Median etwas höhere Expositionsparameter (AUC und C_{max}) auf als die älteren Altersgruppen, während der Expositionsbereich bei jüngeren Kindern voll-

ständig innerhalb des für andere Altersgruppen simulierten Expositionsbereichs lag.

Im Gegensatz dazu waren bei erwachsenen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis, die mit Budesonid Schmelztabletten behandelt wurden, die maximalen Plasmakonzentrationen im Vergleich zu gesunden erwachsenen Probanden um 35 % erhöht und die AUC_{0-12} um 60 % vergrößert.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach oraler Gabe von 1 mg Budesonid an gesunde erwachsene Probanden betrug 35,52 ± 14,94 l/kg und nach Gabe von 4 mg Budesonid an erwachsene Patienten mit eosinophiler Ösophagitis 42,46 ± 23,90 l/kg (PK-Daten für Budesonid Schmelztabletten). Die Plasmaproteinbindung beträgt durchschnittlich 85 – 90 %.

Biotransformation

Erwachsene Patienten mit eosinophiler Ösophagitis weisen im Vergleich zu gesunden Probanden eine verminderte Metabolisierung von Budesonid auf, was zu erhöhten Budesonid-Plasmakonzentrationen führt.

Budesonid wird in der Mukosa des Dünndarms und in der Leber über CYP3A4 extensiv zu Metaboliten mit schwacher Glukokortikoidwirkung verstoffwechselt. Verglichen mit Budesonid beträgt die Glukokortikoidwirkung der Hauptmetaboliten 6β-Hydroxybudesonid und 16α-Hydroxyprednisolon weniger als 1 %. CYP3A5 ist nicht signifikant am Abbau von Budesonid beteiligt.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mediane Eliminationshalbwertszeit 4,05 – 4,50 Stunden (Spanne 2,38 – 5,47 Stunden). Budesonid wird nicht oder nur in geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden. Im Urin wurde kein Budesonid, sondern nur Abbauprodukte von Budesonid gefunden.

Lebererkrankungen

Ein erheblicher Anteil von Budesonid wird in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Die systemische Exposition gegenüber Budesonid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion deutlich erhöht. Es wurden keine Studien zu Jorveza bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Die Auswirkung von Nierenfunktionsstörungen auf die PK von Budesonid wurde nicht in einer speziellen klinischen Studie untersucht. Daher wird Budesonid nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Budesonid zeigten Atrophien des Thymus und der Nebennierenrinde sowie eine Abnahme insbesondere der Lymphozyten.

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

In Studien zur chronischen Toxizität von Budesonid an Ratten wurde eine geringfügig erhöhte Anzahl an basophilen Leberfoci beobachtet. In Kanzerogenitätsstudien waren die Inzidenzen von primären hepatozellulären Neoplasien, Astrozytomen (bei männlichen Ratten) und Mammatumoren (weibliche Ratten) erhöht. Diese Tumoren sind vermutlich auf spezifische Steroidrezeptorwirkungen sowie auf eine erhöhte metabolische Belastung und anabole Effekte auf die Leber zurückzuführen. Diese Befunde, die auch aus Rattenstudien mit anderen Glukokortikosteroiden bekannt sind, stellen daher einen Klasseneffekt in dieser Spezies dar.

Budesonid hatte keine Auswirkung auf die Fertilität von Ratten. Bei trächtigen Tieren führte Budesonid wie andere Glukokortikosteroide zu einem Absterben von Föten und zu Anomalien in der fötalen Entwicklung (reduzierte Wurfgröße, intrauterine Wachstumsverzögerung der Föten und Skelettanomalien). Es wurde berichtet, dass einige Glukokortikosteroide bei Tieren 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

Saccharose
Gereinigtes Wasser
Natriumbenzoat (E 211)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Zitronensäure
Methylcellulose [1 500 mPa.s]
Schwarze-Johannisbeere-Geschmack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch: innerhalb von 10 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

200-ml-Braunglasflasche aus blasgeformtem Typ-III-Glas.

Kindergesicherter Verschluss

Weiße gerippte Schutzkappe (PP) mit farblosem Schraubverschluss (HDPE) und innenliegendem farblosen Durchflussbegrenzer (LDPE). Nach dem ersten Öffnen verbleibt der Durchflussbegrenzer im Flaschenhals und ermöglicht das Einsetzen der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen für das Aufziehen der Suspension.

Spritze für die orale Verabreichung

CE-zertifizierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, bestehend aus einem farblosen Zylinder (PP) mit farblosem Schraubverschluss (HDPE) und eingeprägter Graduierung, die 2,5 ml und 5 ml anzeigt, und einem weißen Kolben (HDPE).

Packungsgröße

Eine Flasche mit 165 ml Suspension zum Einnehmen mit einer graduierten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zur oralen Verabreichung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg im Breisgau
Deutschland
Tel.: +49 (0)761 1514-0
Fax: +49 (0)761 1514-321
E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1254/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Januar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

09.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt