

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budo-San Uno 9mg magensaftresistentes Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel (2,215 g Granulat) enthält 9 mg Budesonid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ein Beutel enthält 828 mg Sucrose, 36 mg Lactose-Monohydrat und 900 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Granulat

Weißes bis cremeweißes Granulat und blassgelbes Pulver mit Zitronenaroma, abgefüllt in einen Beutel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Induktion der Remission bei Patienten mit akutem Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).

Induktion der Remission bei erwachsenen Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit akuter mikroskopischer Kolitis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierungMorbus Crohn und mikroskopische Kolitis*Erwachsene ≥ 18 Jahre*

Empfohlene Tagesdosis: 1-mal täglich ein Beutel (enthält magensaftresistentes Granulat mit 9 mg Budesonid) morgens etwa eine halbe Stunde vor dem Frühstück.

Kinder und Jugendliche

Budo-San Uno 9mg sollte Kindern und Jugendlichen auf Grund der geringen Erfahrung in dieser Altersgruppe nicht gegeben werden.

Patienten mit Nierenerkrankungen

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

Patienten mit Lebererkrankungen

Auf Grund der begrenzten Erfahrungen bei dieser Patientengruppe kann eine spezifische Dosierungsempfehlung nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art der AnwendungZum Einnehmen

Der Inhalt eines Beutels sollte vor dem Frühstück eingenommen werden. Das Granulat sollte direkt auf die Zunge gegeben und unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) hinuntergeschluckt werden. Das Granulat darf nicht gekaut oder zerkleinert werden, um eine Zerstörung des magensaftresistenten Überzugs zu vermeiden. Eine vorzeitige Auflösung des Überzugs beeinflusst die Verfügbarkeit des Wirkstoffs in nicht vorhersehbarer Weise.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte auf 8 Wochen begrenzt werden.

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Budo-San Uno 9mg sollte nicht abrupt beendet werden. Am Ende der Behandlung sollte Budo-San Uno 9mg mit verlängertem Dosisintervall gegeben werden, d. h. jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen. Danach kann die Behandlung beendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Budo-San Uno 9mg 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 Budo-San Uno 9mg 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 Darmes, 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 Glukokortikoidtherapie 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 Cholangitis (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 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 (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide 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).

Budo-San Uno 9mg enthält Lactose, Sucrose und Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz oder völligem Lactase-Mangel sollten Budo-San Uno 9mg nicht einnehmen.

Die Anwendung des Arzneimittels Budo-San Uno 9mg 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 InteraktionenCytochrom 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 Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen 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 (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 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 Kunsthärzen, wie Colestyramin und mit Antazida können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Budo-San Uno 9mg 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 StillzeitSchwangerschaft

Eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, es liegen überzeugende Gründe für die Behandlung mit Budo-San Uno 9mg 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 Budo-San Uno 9mg 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 von therapeutischen Dosen von Budo-San Uno 9mg 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: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

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

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	Nebenwirkung
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Häufig	Cushing-Syndrom, z. B. mit Vollmondgesicht, Stammfett-sucht, 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>	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 Knochenerkrankungen</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

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 Budo-San 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.

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.

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 Budo-San Uno 9mg hauptsächlich lokal im Darm wirkt. Budesonid ist ein Glukokortikoid mit einer hohen lokalen entzündungshemmenden Wirkung. Bei einer Dosierung, die etwa gleich wirksam ist wie systemisch wirksame Glukokortikoide, führt Budesonid zu einer signifikant geringeren Suppression der HPA-Achse und hat einen geringeren Einfluss auf Entzündungsmarker.

Budo-San Uno 9mg 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 von systemisch wirksamen Glukokortikoiden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

Medikationsspezifische ernste Nebenwirkungen (SAE) wurden nicht berichtet.

Mikroskopische Kolitis

Klinische Studien in der Remissionsinduktion der kollagenen Kolitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid in der Induktion einer Remission bei kollagener Kolitis wurde in zwei prospektiven, doppelblinden (DB), randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studien an Patienten mit aktiver kollagener Kolitis untersucht.

In einer Studie wurden 30 Patienten einer Behandlung mit 9 mg Budesonid täglich, 25 Patienten einer Behandlung mit 3 g Mesalazin täglich und 37 Patienten einer Behandlung mit Placebo zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Anzahl an Patienten in klinischer Remission, definiert als ≤ 3 Stuhlgänge pro Tag. 80 % der Patienten unter Budesonid, 44 % der Patienten unter Mesalazin und 59,5 % der Patienten unter Placebo erreichten den primären Endpunkt (Budesonid vs. Placebo = 0,072). Gemäß einer anderen Definition von klinischer Remission, in der auch die Stuhlkonsistenz berücksichtigt wird, d. h. im Durchschnitt weniger als 3 Stuhlgänge pro Tag und im Durchschnitt weniger als 1 wässriger Stuhl pro Tag in den vorangegangenen 7 Tagen vor der letzten Gabe der Studienmedikation, erreichten 80 % der Patienten unter Budesonid, 32,0 % der Patienten unter Mesalazin und 37,8 % der Patienten unter Placebo eine Remission (Budesonid vs. Placebo:

$p < 0,0006$). Budesonid erwies sich als sicher und gut verträglich. Bei keinem der in der Budesonid-Gruppe aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel gesehen.

In einer weiteren Studie wurden 14 Patienten einer Behandlung mit 9 mg Budesonid täglich und 14 Patienten einer Behandlung mit Placebo per Randomisierung zugeteilt. Der primäre Endpunkt war das klinische Ansprechen, definiert als Rückgang auf ≤ 50 % der Krankheitsaktivität gegenüber Studienbeginn, wobei die klinische Krankheitsaktivität als Anzahl von Stuhlgängen während der letzten 7 Tage definiert war. 57,1 % der Budesonid-Patienten und 21,4 % der Placebo-Patienten erzielten ein klinisches Ansprechen ($p = 0,05$). Budesonid erwies sich als sicher und gut verträglich. In der Budesonid-Gruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

Klinische Studie in der Remissionsinduktion der lymphozytären Kolitis

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid in der Induktion einer Remission bei lymphozytärer Kolitis wurden in einer prospektiven, doppelblinden (DB), randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie mit Double-Dummy-Design bei Patienten mit aktiver lymphozytärer Kolitis untersucht.

Der primäre Endpunkt war die Anzahl an Patienten in klinischer Remission, definiert als höchstens 21 Stuhlgänge, davon nicht mehr als 6 wässrige Stühle, in den vorangegangenen 7 Tagen vor dem letzten Untersuchungstermin.

57 Patienten wurden randomisiert (jeweils 19 Patienten in die Budesonid-, Mesalazin- bzw. Placebogruppe) und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Budesonid: 9 mg 1-mal täglich; Mesalazin: 3 g 1-mal täglich). Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aufgrund des speziellen Filmüberzugs von Budo-San Uno 9mg gibt es eine Verzögerungsphase (lag-Phase) von 2 - 3 Stunden. Nach einer oralen Einmaldosis von 9 mg Budesonid als magensaftresistentes Granulat wurden bei nüchternen gesunden Freiwilligen maximale Plasmakonzentrationen von 2,2 ng/ml nach ca. 6 Stunden erreicht.

In einer Studie mit einer Einmaldosis von 3 mg Budesonid magensaftresistentem Granulat wurde gezeigt, dass eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Passage des Granulats aus dem Magen um ca. 2 - 3 h verzögert und so die lag-Phase auf ca. 4 - 6 h verlängert, ohne dass sich dabei die Resorptionsrate änderte.

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.

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

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (Eudragit RL)
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Eudragit RS)
Citronensäure
Zitronen-Aroma
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Eudragit L 100)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Eudragit S 100)
Povidon K25
Sorbitol
Sucralose
Talkum
Triethylcitrat
Xanthangummi
Zucker-Stärke-Pellets (bestehend aus Sucrose und Maisstärke)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutelfolie: Polyester/Aluminium/Polyethylen

Packungsgrößen:

Budo-San Uno 9mg ist in Packungen zu 20 und 50 Beuteln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203448.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

24.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig