

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budaxiro 3 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 3 mg Budesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 3-mg-Kapsel enthält rund 285 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Circa 19 mm große Gelatinekapseln mit hellgrauem undurchsichtigem Kapselunterteil und rostrotem undurchsichtigem Kapseloberteil.

Die Kapseln sind gefüllt mit weißen bis gebrochen-weißen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichter bis mittelschwerer Morbus Crohn des Ileums und des Colon ascendens.

Aktive mikroskopische Kolitis.

Erhaltungstherapie bei schwerer, rezidivierender mikroskopischer Kolitis. Siehe auch Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Patienten mit Schluckbeschwerden kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt nach Vermischen mit einem Esslöffel Apfelmus eingenommen werden. Der Kapselinhalt darf nicht weiter zerteilt oder zerkaut werden.

Dosierung

Erwachsene

Die Dosierung ist entsprechend der Krankheitsaktivität anzupassen.

Morbus Crohn: Die empfohlene Dosierung bei leichtem bis mittelschwerem aktivem Morbus Crohn beträgt 9 mg (entspricht 3 Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) täglich über eine Dauer von 8 Wochen.

In der Regel wird der volle Effekt nach 2 – 4 Wochen erreicht. Die Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten morgens eingenommen werden. Die Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten im Ganzen geschluckt werden.

Die empfohlene Dosierung in der Remission beträgt 6 mg (entspricht 2 Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) täglich. Die Langzeitanwendung wird nicht empfohlen.

Als Ersatz für Prednisolon bei steroidabhängigen Patienten wird eine Dosis von 6 mg täglich empfohlen. Ab dem Zeitpunkt der Behandlung mit Budaxiro ist die Prednisolon-Dosis zu verringern.

Mikroskopische Kolitis:

Einleitung der Remission: Die empfohlene Dosierung bei aktiver Erkrankung beträgt 9 mg (entspricht 3 Kapseln) täglich über eine Dauer von 8 Wochen.

Erhaltung der Remission bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis: Zur Remissionserhaltung ist das Arzneimittel nur bei Patienten anzuwenden, bei denen bereits ein Rezidiv nach Abbruch einer Remissionseinleitungstherapie aufgetreten ist. Die empfohlene Dosierung beträgt hier 2 Kapseln täglich (d. h. 6 mg Budesonid), einzunehmen als Einzeldosis am Morgen.

Es ist stets die geringste wirksame Dosis anzuwenden. Die Therapie ist regelmäßig zu überprüfen, um festzustellen, ob eine Fortführung erforderlich ist.

Eine Absetzung der Therapie ist durch schrittweise Dosisreduktion vorzunehmen.

Die Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten morgens eingenommen werden.

Ältere Patienten

Es gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Budaxiro bei älteren Patienten sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Kinder ≥ 8 Jahren mit Körpergewicht > 25 kg: Die empfohlene Dosierung bei leichtem bis mittelschwerem aktivem Morbus Crohn beträgt 9 mg (entspricht 3 Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) täglich über eine Dauer von 8 Wochen. Die volle Wirkung wird für gewöhnlich innerhalb von 2 – 4 Wochen erreicht. Die Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten morgens eingenommen werden; siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2.

Zur Anwendung für eine längere Dauer als 12 Wochen liegen keine Erfahrungen vor.

Patienten mit Erkrankung der Leber

Eine Leberfunktionsstörung erhöht die systemische Verfügbarkeit von Budesonid.

Wenn es bei einem Patienten zu einer Operation, Fieber oder sonstigen Belastungen kommt, kann es erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen; alternativ wird eine zusätzliche Gabe systemischer Glukokortikoide empfohlen. Bei Patienten mit Diabetes kann eine Erhöhung der Insulindosis erforderlich sein.

Die Therapie sollte nicht abrupt beendet werden, sondern durch eine schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen); siehe Abschnitt 4.4.

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

Es können die für systemische Kortikoide typischen Nebenwirkungen auftreten. Mögliche systemische Wirkungen schließen ein Glaukom mit ein.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Infektionen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulcus, Glaukom oder Katarakt oder mit familiär gehäuft aufgetretenem Diabetes oder Glaukom oder unter anderen Bedingungen, bei denen Glukokortikosteroide unerwünschte Wirkungen hervorrufen könnten.

Bei Patienten, die von einer Kortikosteroidtherapie mit höherer systemischer Wirkung auf Budaxiro umgestellt werden, kann eine Nebennierensuppression auftreten. Die Umstellung ist unter langsamem Ausschleichen der Kortikosteroiddosis vorzunehmen. Unter Umständen ist die Kontrolle des Plasmakortisolspiegels erforderlich.

Windpocken und Masern können unter der Behandlung mit oralen Glukokortikoiden einen schwereren Verlauf nehmen. Bei der Behandlung von Patienten, die diese Erkrankungen noch nicht durchgemacht haben und nicht davor geschützt sind, ist daher besondere Vorsicht geboten. Eine Behandlung mit VZIG (Varicella-zoster-Immunglobulin) oder IVIG (gepooltem intravenösem Immunglobulin) kann angezeigt sein. Falls Windpocken auftreten, kann eine antivirale Therapie erfolgen.

Die Absetzung ist durch schrittweise Dosisreduktion vorzunehmen, da die körpereigene ACTH-Sekretion nach längerfristiger Anwendung von Budaxiro beeinträchtigt sein kann. Während der Absetzungsphase können bei einigen Patienten unspezifische Beschwerden wie z. B. Muskel- und Gelenkschmerzen auftreten. Der Verdacht auf insgesamt unzureichenden Steroideffekt ist zu erheben, wenn, in seltenen Fällen, Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. In diesen Fällen kann eine zeitweise Erhöhung der Dosis systemisch wirksamer Glukokortikoide erforderlich sein.

Wenn Budaxiro eine Steroidtherapie mit hoher systemischer Wirksamkeit ersetzen soll, können Allergiesymptome wie Rhinitis oder Ekzem wieder auftreten, die vorher durch die Wirkung der systemischen Medikation unterdrückt wurden.

Budesonid kann die Reaktion der HHN-Achse auf Stress herabsetzen. Aus diesem Grund wird bei Operationen oder anderen Stresssituationen die gleichzeitige Gabe eines systemisch wirksamen Glukokortikoids empfohlen.

Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Elimination von Kortikosteroiden. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Eliminationsrate und zu einer Zunahme der systemischen Verfügbarkeit. Auf jegliche systemischen Nebenwirkungen ist zu achten.

Die Metabolisierung von Budesonid wird hauptsächlich durch CYP3A vermittelt. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Inhibitoren einschließlich Ketoconazol oder Cobicistat-haltigen Arzneimitteln ist mit einem erhöhten Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen zu rechnen. Die Kombination ist zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen; in diesem Fall sind die Patienten auf solche systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen zu überwachen. Wenn es unvermeidlich ist, sind die verschiedenen Arzneimittel in möglichst großem zeitlichem Abstand zu verabreichen, und eine Reduktion der Budesonid-Dosis ist in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Nach Aufnahme großer Mengen Grapefruitsaft (der die CYP3A4-Aktivität vorwiegend in der Darmschleimhaut hemmt) steigt die systemische Exposition gegenüber oral eingenommenem Budesonid etwa auf das Doppelte. Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, sollte in Verbindung mit der Einnahme von Budesonid der regelmäßige Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft vermieden werden (andere Säfte wie Orangen- oder Apfelsaft hemmen CYP3A4 nicht) (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei chronischer Einnahme von Budaxiro in hohen Dosen können systemische Glukokortikoidwirkungen wie Hyperkortizismus und eine Hemmung der Nebennierenfunktion auftreten.

Zur Anwendung von Budesonid oder anderen Glukokortikoiden bei rezidivierendem Morbus Crohn nach längerer Behandlung liegen nur begrenzt Erfahrungen vor.

Es fehlt an direkten Vergleichsstudien zur Wirksamkeit/den Nebenwirkungen der Langzeitanwendung von Budesonid im Vergleich zur Glukokortikoid-Pulstherapie.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung heranwachsender Personen ist besondere Vorsicht geboten. Die Überwachung des Längenwachstums wird bei Kindern und Jugendlichen empfohlen. Im Falle einer Wachstumsverzögerung ist eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung vorzunehmen. Es liegen keine Langzeitdaten zu Kindern vor.

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Budaxiro nicht einnehmen

Kalium

Zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder kaliumarmer Ernährung. Budaxiro enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosiereinheit.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In den empfohlenen Dosierungen hat Omeprazol keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von oralem Budesonid, während Cimetidin einen leichten Effekt ausübt, der klinisch jedoch keine Bedeutung hat.

Die Metabolisierung von Budesonid wird hauptsächlich durch CYP3A4 vermittelt.

Inhibitoren dieses Enzyms, z. B. Ketoconazol, Itraconazol und HIV-Protease-Hemmer, können daher die systemische Verfügbarkeit von Budesonid um ein Vielfaches erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination sollte vermieden werden, da keine Daten vorliegen, auf die sich eine Dosierungsempfehlung stützen könnte.

Ist dies nicht möglich, sind die verschiedenen Arzneimittel in möglichst großem zeitlichem Abstand zu verabreichen, und eine Reduzierung der Budesonid-Dosis sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

Die Hemmung des Metabolismus anderer Arzneimittel durch Budesonid via CYP3A4 ist unwahrscheinlich aufgrund der geringen Affinität von Budesonid zu diesem Enzym.

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Carbamazepin) kann möglicherweise die Verfügbarkeit von Budesonid reduzieren, sodass eine erhöhte Dosis erforderlich sein könnte.

Bei Frauen, die gleichzeitig Östrogene oder Steroid-Kontrazeptiva anwandten, sind erhöhte Plasmaspiegel und verstärkte Effekte von Kortikosteroiden beobachtet worden. Die gleichzeitige Anwendung von Budesonid und einem niedrig dosierten oralen Kombinations-Kontrazeptivum zeigte hingegen keinen solchen Effekt.

Da die Nebennierenfunktion unterdrückt werden kann, könnte ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse (niedrige Werte) zeigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren ist die Verabreichung von Budesonid, so wie andere Kortikosteroide, mit Anomalien in der Entwicklung des Fetus assoziiert. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist noch ungeklärt. Wie andere Arzneimittel erfordert die Verabreichung von Budesonid in der Schwangerschaft die Abwägung des Nutzens für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Eine Erhaltungstherapie mit inhalativ appliziertem Budesonid (200 oder 400 µg zweimal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma führte bei den gestillten Säuglingen zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition gegenüber Budesonid.

In einer pharmakokinetischen Studie betrug bei beiden Dosisstufen die geschätzte tägliche Dosis des Säuglings 0,3 % der täglichen Dosis der Mutter, und die mittlere Plasmakonzentration beim Säugling wurde auf 1/600 der im Plasma der Mutter gemessenen Konzentration geschätzt, eine vollständige orale Bioverfügbarkeit beim Säugling vorausgesetzt.

Die Konzentration von Budesonid in Plasmaproben von Säuglingen lag in allen Fällen unter der Quantifizierungsgrenze.

Ausgehend von Daten zu inhalativ appliziertem Budesonid sowie der Tatsache, dass Budesonid lineare pharmakokinetische Eigenschaften innerhalb der therapeutischen Dosisbereiche nach inhalativer, oraler und rektaler Verabreichung zeigt, wird beim gestillten Säugling eine niedrige Exposition erwartet.

Diese Daten stützen die weitere Anwendung von oral sowie rektal appliziertem Budesonid während der Stillzeit.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Wirkung von Budesonid auf die Fertilität beim Menschen verfügbar.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Budaxiro Kapseln beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Cushingoides Erscheinungsbild			Wachstumsverzögerung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie			

Psychiatrische Erkrankungen	Verhaltensänderungen wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Depressionen	Angstzustände	Aggression	
Erkrankungen des Nervensystems		Tremor, psychomotorische Hyperaktivität		
Augenerkrankungen			Glaukom, Katarakt, einschließlich subkapsulärer Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).	
Herzerkrankungen	Palpitationen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautreaktionen (Urtikaria, Exanthem)		Ekchymose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen			

Die meisten, der in dieser Fachinformation genannten Nebenwirkungen können auch bei anderweitigen Behandlungen mit Glukokortikoiden auftreten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es können Nebenwirkungen auftreten, die typisch für Glukokortikoide sind (Cushingoides Erscheinungsbild, Wachstumsverzögerung). Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung, der Dauer der Anwendung, der gleichzeitigen und/oder vorherigen Anwendung von Glukokortikoiden und der individuellen Empfindlichkeit.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen bei Budaxiro niedriger ist (um etwa die Hälfte) als bei Prednisolon in der gleichen therapeutischen Dosis.

Kinder und Jugendliche

Systemische und inhalative Kortikosteroide, einschließlich Budaxiro können eine Verringerung der Wachstumsgeschwindigkeit bei pädiatrischen Patienten verursachen. Es wurden keine Langzeitstudien mit Budaxiro Kapseln bei pädiatrischen Patienten durchgeführt. Basierend auf den verfügbaren Daten aus Kurzzeitstudien (siehe Abschnitt 5.1) steht das insgesamt beobachtete Sicherheitsprofil von Budaxiro bei pädiatrischen Patienten in Einklang mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte über akute Vergiftungen oder Todesfälle nach einer Überdosierung von Glukokortikoiden sind selten. Klinisch relevante Symptome sind nach einer akuten Überdosierung, selbst nach sehr hohen Dosen, nicht zu erwarten. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Glukokortikoiden in der Behandlung des Morbus Crohn ist noch nicht vollständig verstanden. Wahrscheinlich sind antientzündliche Wirkungen wie Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Hemmung der immunologischen Zellreaktion wichtig.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass Budesonid eine starke lokale antiinflammatorische Wirkung ausübt. Im Vergleich zu Prednisolon 40 mg zeigt Budesonid eine äquivalente Häufigkeit klinischer Remission bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung (CDAI-Score < 450), jedoch bei signifikant weniger Auswirkungen auf die HPA-Achse (sowohl auf den morgendlichen Plasmakortisolspiegel als auch auf die 24-Stunden-Kortisolwerte im Plasma und Urin) sowie systemische Entzündungsmarker, Blutzucker und alkalische Phosphatase im Serum.

ACTH-Bestimmungen haben in der empfohlenen Dosierung einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion gezeigt als Prednisolon 40 mg.

Eine Subgruppenanalyse zur Knochendichte bei nicht mit Steroiden vorbehandelten erwachsenen Patienten über 2 Jahre ergab, dass die Behandlung mit Budesonid mit einer signifikant geringeren Kalzifikation der Knochen einherging als eine Prednisolon-Behandlung. Bei mit Steroiden vorbehandelten Patienten war hier kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Die geschätzte Dosis Budesonid, die erforderlich ist, um die Kortisol-Plasmakonzentration im selben Maße zu supprimieren wie es für 20 mg Prednisolon beobachtet wurde, beträgt 29 mg, also das Dreifache der maximal zulässigen Tagesdosis von Budesonid.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Langzeitstudien mit Kindern, die mit Budesonid behandelt worden sind, durchgeführt. In einer Studie zur Ermittlung der Wirkung von Budesonid auf die Suppression des Kortisols bei 8 Kindern (im Alter von 9 – 14 Jahren) und 6 Erwachsenen führte die orale Gabe von 9 mg Budesonid über 7 Tage bei den Kindern zu einer mittleren Suppression des Kortisols ($\pm$ SD) von 64 % ($\pm$ 18 %) bzw. bei den Erwachsenen zu einer Suppression von 50 % ($\pm$ 27 %), bezogen auf die Ausgangswerte. Es wurde über keine klinisch relevanten Befunde im Hinblick auf die Sicherheit berichtet (Studie 08-3044). Eine Studie, die mit Kindern mit einer leichten bis mittelschweren Morbus-Crohn-Erkrankung (CDAI $\geq$ 200) durchgeführt wurde, verglich die Wirksamkeit von Budesonid in einer Dosis von 9 mg einmal täglich mit der von Prednisolon, angewendet in schrittweise reduzierten Dosen, beginnend mit 1 mg/kg.

22 Patienten wurden mit Budesonid-Kapseln behandelt und 26 mit dem Referenzarzneimittel Prednisolon. Nach einer Behandlungszeit von 8 Wochen erreichten 70,8 % der mit Prednisolon behandelten Patienten den Wirksamkeitsendpunkt (CDAI $\leq$ 150) im Vergleich zu 54,5 % der mit Budesonid behandelten Probanden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,13$). Im Laufe der Studie wurden bei 96 % der mit Prednisolon bzw. bei 91 % der mit Budesonid behandelten Patienten Nebenwirkungen beobachtet.

Die Art dieser Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen ähnlich, allerdings war die Inzidenz von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen (wie z. B. Akne oder Cushing-Syndrom/„Mondgesicht“) bei den Patienten, die mit Budesonid behandelt wurden, geringer.

Studie D9422C0001 war eine offene, unkontrollierte Studie, die darauf ausgelegt war, Budesonid bei 108 pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren) mit leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn des Ileums und/oder des Colon ascendens zu untersuchen. Die mediane Behandlungsdauer mit Budesonid betrug 58 Tage (Bereich: 5 – 90 Tage). Patienten wurden mit Budesonid oral einmal täglich behandelt; die Dosierung richtete sich nach dem Körpergewicht: Patienten mit einem Gewicht ≤ 25 kg erhielten für 8 Wochen einmal täglich 6 mg und Patienten mit einem Gewicht > 25 kg erhielten für 8 Wochen einmal täglich 9 mg.

Während der 8-wöchigen Behandlung verringerte sich der mittlere ($\pm$ SD) PCDAI-Score von 19,1 ($\pm 10,1$) auf 9,1 ($\pm 8,5$), was auf eine Verbesserung der Krankheitsaktivität hindeutet, mit einer Verbesserung des mittleren ($\pm$ SD) IMPACT-3-Scores von 132,1 ($\pm 18,8$) auf 140,9 ($\pm 16,9$). Nebenwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit und Schwere wie bei Erwachsenen beobachtet und standen meist in Zusammenhang mit Morbus Crohn, Pubertät und möglichen Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen.

Studie D9422C00002 war eine offene, nicht vergleichende Studie zur Anwendung von Budesonid 6 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie bei 50 pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren) mit einer Diagnose von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn des Ileums und/oder des Colon ascendens in klinischer Remission (PCDAI ≤ 10). Die Behandlung umfasste eine 12-wöchige Erhaltungstherapiephase mit einmal täglich 6 mg und eine 2-wöchige Ausschleichphase mit einmal täglich 3 mg. Die mediane Behandlungsdauer mit Budesonid betrug 98,5 Tage (Bereich: 11 – 135 Tage). Die meisten Patienten blieben in klinischer Remission; es waren keine wesentlichen Änderungen im mittleren PCDAI- oder IMPACT-3-Score zu sehen. Der mittlere ($\pm$ SD) PCDAI-Score lag zu Beginn bei 4,85 (3,62) und nach 12-wöchiger Erhaltungstherapie mit Budesonid 6 mg täglich bei 6,89 (8,08). Zum gleichen Zeitpunkt betrug der mittlere IMPACT-3-Score 145,62 (12,43) bzw. 146,98 (15,48).

Nebenwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit und Schwere wie bei Erwachsenen beobachtet und standen meist in Zusammenhang mit Morbus Crohn, Pubertät und möglichen Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen.

Kollagene Kolitis:

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Einleitungsstudien mit 6 bzw. 8 Wochen Behandlungsdauer untersuchten die klinischen und histologischen Auswirkungen von Budesonid 9 mg/Tag zur Behandlung der kollagenen Kolitis. In der ersten Studie erhielten 23 Patienten nach Randomisierung Budesonid 9 mg/Tag und 22 Patienten Placebo für 6 Wochen. Die klinische Remissionsrate war in der Budesonid-Gruppe mit 86,9 % signifikant höher ($p < 0,001$) als in der Placebogruppe mit 13,6 %.

Histologische Verbesserungen wurden in der Budesonid-Gruppe bei 14 Patienten (60,9 %) beobachtet und in der Placebogruppe bei einem Patienten (4,5 %; $p < 0,001$). In der zweiten Studie erhielten 10 Patienten nach Randomisierung 8 Wochen lang Budesonid (9 mg/Tag für 4 Wochen, 6 mg/Tag für 2 Wochen und 3 mg/Tag für 2 Wochen) und 10 Patienten Placebo. Alle 10 Patienten, die Budesonid erhielten, zeigten klinisches Ansprechen, verglichen mit 2 Patienten in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Zwei offene Studien (die Einleitungsphasen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Erhaltungstherapiestudien) untersuchten die Auswirkungen von Budesonid 9 mg/Tag für 6 Wochen. In der ersten Studie erreichten 46 Patienten (96 %) innerhalb von 2 – 30 Tagen (Mittel: 6,4) eine klinische Remission, mit deutlicher Verbesserung der Stuhlkonsistenz. In der zweiten Studie waren 34 Patienten (81 %) der 42 Patienten, die die Studie begonnen hatten, in Woche 6 in klinischer Remission (durchschnittliche Anzahl Stuhlgänge pro Tag: drei oder weniger).

Lymphozytäre Kolitis:

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde bei 15 Patienten mit lymphozytärer Kolitis durchgeführt. 11 Patienten wurden für 8 Wochen mit Budesonid 9 mg/Tag behandelt und 4 Patienten erhielten Placebo. Klinisches Ansprechen (definiert als Verbesserung der Stuhlgangshäufigkeit um mindestens 50 %) war bei 25 % der Patienten in der Placebogruppe und 91 % in der Budesonid-Gruppe zu verzeichnen ($p = 0,03$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von reinem, pulverisiertem Budesonid erfolgt die Resorption rasch und anscheinend vollständig. Der überwiegende Teil des Arzneimittels wird im Ileum und im Colon ascendens resorbiert. Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn liegt die systemische Verfügbarkeit zu Beginn der Behandlung zwischen 12 und 20 %. Bei gesunden Personen beträgt die systemische Verfügbarkeit etwa 9 – 12 %.

Bei Kindern scheint die Budesonid-Plasmakonzentration bei Anwendung der empfohlenen Dosen geringfügig höher zu sein als bei Erwachsenen.

Verteilung

Budesonid hat ein hohes Verteilungsvolumen (etwa 3 l/kg). Die Plasmaproteinbindung beträgt im Durchschnitt 85 – 90 %. Bei gesunden Probanden wurden nach einer oralen Einzeldosis von 9 mg Budesonid mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 5 – 10 nmol/l nach 3 – 5 Stunden erreicht.

Biotransformation

Budesonid wird in hohem Maße (etwa 90 %) in der Leber zu Metaboliten mit geringer Glukokortikoidaktivität umgewandelt. Die Glukokortikoidaktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Die Metabolisierung von Budesonid wird hauptsächlich durch CYP3A4 vermittelt, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Enzyms.

Elimination

Die Eliminationsrate wird durch die Resorption begrenzt. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 4 Stunden. Die Metaboliten werden unverändert oder in Form von Konjugaten vorwiegend renal ausgeschieden. Im Urin ist kein unverändertes Budesonid nachgewiesen worden. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min) und die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung beträgt im Mittel 2 – 3 Stunden.

Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich ist die Pharmakokinetik von Budesonid dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie, die die Pharmakokinetik von Budesonid bei 8 Kindern (im Alter von 9 – 14 Jahren) mit 6 Erwachsenen verglich, führte die Gabe von Budesonid 9 mg über 7 Tage zu einer systemischen Exposition (AUC), die bei den Kindern um 17 % höher war als bei den Erwachsenen. Dabei waren die Maximalkonzentrationen (C_{max}) bei den Kindern 50 % höher als bei den Erwachsenen (mittlere AUC $\pm$ SD: bei Kindern 41,3 nmol/l $\pm$ 21,2, bei Erwachsenen 35,0 nmol/l $\pm$ 19,8; mittlere C_{max} $\pm$ SD: bei Kindern 5,99 nmol/l $\pm$ 3,45, bei Erwachsenen 3,97 nmol/l $\pm$ 2,11).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ergebnisse von Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität zeigen, dass die systemischen Wirkungen von Budesonid, z. B. verringerte Körpergewichtszunahme und Atrophie von Lymphgewebe und Nebennierenrinde, geringer als oder vergleichbar wie nach der Verabreichung von anderen Glukokortikoiden sind.

Budesonid zeigte in sechs verschiedenen Testsystemen keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen.

Eine erhöhte Inzidenz von Gehirngliomen bei männlichen Ratten in einer Kanzerogenitätsstudie konnte in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden; hier lagen keine Unterschiede in der Inzidenz von Gliomen zwischen den Gruppen mit aktiver Behandlung (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und den Kontrollgruppen vor.

Leberveränderungen (primäre hepatozelluläre Neoplasmen), die in der ersten Kanzerogenitätsstudie bei männlichen Ratten gefunden wurden, wurden in der Wiederholungsstudie sowohl mit Budesonid als auch mit den Referenz-Glukokortikoiden erneut festgestellt.

Diese Effekte hängen höchstwahrscheinlich mit einem Rezeptoreffekt zusammen und stellen somit einen Klasseneffekt dar.

Die verfügbare klinische Erfahrung zeigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass Budesonid oder andere Glukokortikoide beim Menschen Gehirngliome oder primäre hepatozelluläre Neoplasmen hervorrufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Zucker-Stärke-Pellets

Ethylcellulose Dispersion 25%

Polysorbat 80

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)

Triethylcitrat

Talkum

Kapselhülle

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubdeckel mit Trockenmittel. Packungsgröße 20, 50 oder 100 Kapseln. 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

Medical Valley Invest AB
Beiname: AXiromed, Xiromed
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

7011924.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig