

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budenofalk 4 mg Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Zäpfchen enthält 4 mg Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Weiß, torpedoförmige Zäpfchen (ungefähr 2 cm lang) mit glatter Oberfläche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzfristige Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer akuter Colitis ulcerosa, die auf das Rektum (Proktitis ulcerosa) beschränkt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis ist ein 4 mg Budesonid-Zäpfchen täglich.

Art der Anwendung

Nur zur rektalen Anwendung.

Budenofalk 4 mg Zäpfchen sollten zur Schlafenszeit angewendet werden. Die besten Ergebnisse werden erreicht, wenn der Darm vor der Anwendung von Budenofalk 4 mg Zäpfchen entleert wird.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung bestimmt der Arzt. Im Allgemeinen klingt der akute Schub nach 6 bis 8 Wochen ab. Budenofalk 4 mg Zäpfchen sollten über diesen Zeitraum hinaus nicht angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bisher liegen keine Daten für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Da Budesonid nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden wird, können Patienten mit leichter oder mittelschwerer Funktionseinschränkung mit den gleichen Dosen behandelt werden wie Patienten ohne Funktionseinschränkung.

Zwar ist eine veränderte Pharmakokinetik von Budesonid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu erwarten, jedoch sollte, in Abwesenheit weiterer Daten, das Arzneimittel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Budenofalk 4 mg Zäpfchen wurden nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht, weshalb die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen muss (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es wird keine besondere Dosisanpassung empfohlen. Zur Anwendung von Budenofalk 4 mg Zäpfchen bei älteren Patienten liegt jedoch nur wenig Erfahrung vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budenofalk 4 mg Zäpfchen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die unter einer der nachfolgend genannten Erkrankungen leiden: Tuberkulose, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischer Ulkus, Glaukom, Katarakt, familiär gehäuft aufgetretener Diabetes oder Glaukom oder andere Zustände, bei denen Glukokortikoide Nebenwirkungen haben können.

Systemische Glukokortikoidnebenwirkungen können auftreten. Dazu gehören unter anderem Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, 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. Schwerwiegende 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, sind dazu anzuhalten, engen Kontakt zu Personen mit Windpocken oder Herpes zoster zu vermeiden. Bei Kontakt 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 bestätigt, bedarf die Erkrankung umgehender, spezieller Behandlung. Die Glukokortikoidtherapie sollte nicht beendet werden, und 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 täglichen oralen Dosen von 9 mg jedoch sicher und gut verträglich. Daher sind für Patienten mit Lebererkrankungen ohne Leberzirrhose oder mit nur geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion keine speziellen Dosisanpassungen für Budenofalk 4 mg Zäpfchen erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Zwar ist eine veränderte Pharmakokinetik von Budesonid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu erwarten, jedoch sollte, in Abwesenheit weiterer Daten, das Arzneimittel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Glukokortikoiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer und topischer Glukokortikoide gemeldet wurden.

Wechselwirkungen mit serologischen Untersuchungen

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es ist zu berücksichtigen, dass Nebenwirkungen bei älteren Patienten häufiger auftreten können. Ältere Patienten sind daher engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Andere

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

Die Behandlung mit Budenofalk 4 mg Zäpfchen führt zu niedrigeren systemischen Steroidspiegeln als konventionelle orale Glukokortikoidtherapien mit systemisch wirkenden Kortikoiden. Die Umstellung von anderen Glukokortikoidtherapien kann zum erneuten Auftreten von Symptomen führen, die mit den veränderten systemischen Steroidspiegeln in Zusammenhang stehen.

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

Die Anwendung des Arzneimittels Budenofalk 4 mg Zäpfchen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel – eine mögliche und bekannte Nebenwirkung von Glukokortikoiden – verstärkt werden.

Saluretika

Die gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden kann die Kaliumausscheidung verstärken und eine Hypokaliämie verschlimmern.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Cytochrom P450

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

Wahrscheinlich können auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin und Grapefruitsaft die Plasmakonzentration von Budesonid merklich erhöhen. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung von Budesonid vermieden werden.

CYP3A4-Induktoren

Substanzen oder Arzneimittel 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-Dosis kann erforderlich sein.

CYP3A4-Substrate

Substanzen oder Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, stehen möglicherweise in Konkurrenz zu Budesonid. Wenn die konkurrierende Substanz eine höhere Affinität zu CYP3A4 hat, kann dies zu einer erhöhten Budesonid-Plasmakonzentration führen. Falls Budesonid stärker an CYP3A4 bindet, kann es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels der konkurrierenden Substanz kommen. Eine Anpassung/Reduzierung der Dosis dieses Arzneimittels kann notwendig werden.

Bei Frauen, die gleichzeitig Östrogene oder orale Kontrazeptiva eingenommen haben, wurde über erhöhte Plasmakonzentrationen und verstärkte Wirkungen von Glukokortikoiden berichtet. Dies wurde jedoch nicht nach Einnahme niedrig dosierter Kombinationskontrazeptiva beobachtet.

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 4 mg Zäpfchen 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 Nebenwirkungen ergaben, liegt die maximale

Plasmakonzentration von Budesonid während einer Behandlung mit Budenofalk 4 mg Zäpfchen vermutlich höher als nach inhalativ angewendetem Budesonid. Bei trächtigen Tieren verursachte Budesonid, wie auch andere Glukokortikoide, Anomalien in der Entwicklung des Fötus (siehe 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 4 mg Zäpfchen sind jedoch nur geringe Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Es muss abgewogen 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 ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Budenofalk 4 mg Zäpfchen haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10\ 000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Budenofalk 4 mg Zäpfchen beobachtet:

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Gelegentlich
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Nebenniereninsuffizienz
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerzen
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Flush
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Abdominalschmerz, Flatulenz, Pankreatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Ausschlag
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Menstruelle Erkrankung, unregelmäßige Menstruation
<i>Untersuchungen</i>	Kortisol erniedrigt	

Die folgenden bekannten Nebenwirkungen der Arzneimittelklasse (Kortikoide, Budesonid) können auch unter Budenofalk 4 mg Zäpfchen auftreten (Häufigkeit nicht bekannt):

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Erhöhtes Infektionsrisiko
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Cushing-Syndrom
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypokaliämie, Hyperglykämie

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Depression, Reizbarkeit, Euphorie, psychomotorische Hyperaktivität, Angst, Aggression
<i>Augenerkrankungen</i>	Glaukom, Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Erhöhtes Thromboserisiko, Vaskulitis, Hypertonie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Dyspepsie, Magengeschwür und Duodenalulkus, Obstipation
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Allergisches Exanthem, Petechien, Wundheilung verzögert, Kontaktdermatitis, Ekchymose
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, Muskelzucken, Osteoporose, Osteonekrose
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Unwohlsein, Ermüdung

Diese Nebenwirkungen sind typisch für systemisch wirksame Glukokortikoide. Ihr Auftreten hängt ab von der Dosierung, der Behandlungsdauer, einer gleichzeitig oder vorher durchgeführten Behandlung mit anderen Glukokortikoiden und der individuellen Empfindlichkeit.

Generell ist das Risiko für systemische Nebenwirkungen von Budenofalk 4 mg Zäpfchen auf Grund der lokalen Wirkung niedriger als bei der Einnahme von systemisch wirksamen Glukokortikoiden.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Fall einer kurzzeitigen Überdosierung ist keine medizinische Notfallbehandlung erforderlich. Es ist kein spezifisches Gegenmittel verfügbar. Die Behandlung einer Überdosierung sollte symptomatischer und unterstützender Natur sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Budesonid bei der Behandlung der Colitis ulcerosa/Proktitis ulcerosa 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.

Klinische Wirksamkeit

In einer randomisierten, doppelblinden, klinischen Double-Dummy-Studie der Phase III (BUS-4/UCA) wurden die Rektalbehandlung mit Budenofalk 4 mg Zäpfchen (BUS-Gruppe) und Budenofalk 2 mg Rektalschaum (BUF-Gruppe) bei der Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer aktiver Proktitis ulcerosa verglichen. 577 erwachsene Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten acht Wochen lang entweder 4 mg Budesonid einmal täglich (OD) als Zäpfchen oder 2 mg Budesonid OD als Rektalschaum. Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren klinische Remission (definiert als modifizierte UC-DAI-Subscores der Stuhlhäufigkeit = 0 oder 1 und Rektalblutung = 0) und Heilung der Schleimhaut (definiert als modifizierter UC-DAI-Subscore des Aussehens der Schleimhaut = 0 oder 1). In der Per-Protokoll-Analyse (PPS) erreichten 197 der 250 Patienten (78,8 %), die BUS anwendeten, bzw. 194 der 261 Patienten (74,3 %), die BUF anwendeten, eine klinische Remission (vollständiges Analyse-Set [FAS]: 211 von 281 Patienten [75,1 %] in der BUS-Gruppe bzw. 204 von 290 Patienten [70,3 %] in der BUF-Gruppe). Die Quote der Patienten mit Heilung der Schleimhaut in der BUS-Gruppe betrug 81,2 % (PPS; 203 von 250 Patienten), während es 81,2 % (PPS; 212 von 261 Patienten) in der BUF-Gruppe waren (FAS: 214 von 281 Patienten [76,2 %] in der BUS-Gruppe vs. 220 von 290 Patienten [75,9 %] in der BUF-Gruppe).

Verglichen mit den Ausgangswerten waren in beiden Behandlungsgruppen der Studie BUS-4/UCA die morgendlichen Cortisolspiegel nach Abschluss der Behandlung statistisch signifikant reduziert, wobei die Senkung in der 4-mg-BUS-Gruppe ausgeprägter war als in der 2-mg-BUF-Gruppe. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse wurde nicht untersucht.

Ein Vergleich der morgendlichen und abendlichen Anwendung des Zäpfchens ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten der Anwendung am Abend ($p = 0,03$), wobei der Unterschied in der Ansprechrate bzgl. der Heilung der Schleimhaut 10,7 % betrug.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach rektaler Anwendung von Budenofalk 4 mg Zäpfchen bei gesunden Probanden zeigte Budesonid eine mediane Verzögerungszeit von 0 h und eine Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration von 3,50 h. Die mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug 2,39 ng/ml, und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\tau}$) betrug 17,0 h*ng/ml. Die wiederholte Anwendung von Budenofalk 4 mg Zäpfchen einmal täglich für 6 Tage bei gesunden Probanden führte zu keiner Anreicherung: die C_{max} betrug 2,65 ng/ml und die AUC im Dosierungsintervall von 24 h ($AUC_{0-\tau}$) betrug 15,4 h*ng/ml.

Verteilung

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

Biotransformation

Budesonid wird in der Darmschleimhaut und der Leber intensiv 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 mediane Eliminationshalbwertszeit von Budesonid beträgt bei gesunden Probanden nach rektaler Anwendung 3,97 Stunden. Budesonid weist eine hohe Clearance-Rate von ca. 80 l/h auf. Weniger als 1 % der angewendeten Dosis wird als unverändertes Budesonid renal ausgeschieden.

Nach rektaler Anwendung von Budesonid wurde eine altersabhängige Reduzierung der Eliminationsrate beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ein erheblicher Anteil von Budesonid wird in der Leber durch CYP3A4 verstoffwechselt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Exposition gegenüber Budesonid deutlich erhöht. Es wurden keine Studien mit Budesonid 4 mg Zäpfchen in Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

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

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

Budesonid hatte keine Auswirkung auf die Fertilität von Ratten. Bei trächtigen Tieren führte Budesonid wie andere Glukokortikoide auch 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

Ascorbylpalmitat E 304(i)
Hartfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, PVC/LDPE- oder PVC/PVdC/LDPE-Abzieh-Folienstreifen.

Packungsgrößen: 12, 30, 55 oder 60 Zäpfchen.

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

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

Vertrieb:
Dr. Falk Pharma Österreich GmbH
Wolfgang-Pauli-Gasse 5
A-1140 Wien
Tel.: 0043 (0)1 577351617

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul. Nr.: 141571

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.02.2023

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.