

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jorveza 0,5 mg Schmelztabletten

Jorveza 1 mg Schmelztabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Jorveza 0,5 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 0,5 mg Budesonid.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede 0,5 mg Schmelztablette enthält 26 mg Natrium.

#### Jorveza 1 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 1 mg Budesonid.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede 1 mg Schmelztablette enthält 26 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

#### Jorveza 0,5 mg Schmelztabletten

Weiß, runde, biplane Schmelztabletten mit einem Durchmesser von 7,1 mm und einer Höhe von 2,2 mm. Auf einer Seite befindet sich die Prägung „0.5“.

#### Jorveza 1 mg Schmelztabletten

Weiß, runde, biplane Schmelztabletten mit einem Durchmesser von 7,1 mm und einer Höhe von 2,2 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Jorveza wird angewendet bei Erwachsenen (über 18 Jahre) zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der eosinophilen Ösophagitis hat.

### Dosierung

#### Induktionstherapie

Die empfohlene tägliche Dosis ist 2 mg Budesonid als eine 1-mg Tablette morgens und eine 1-mg Tablette abends.

Die übliche Dauer einer Induktionstherapie beträgt 6 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb von 6 Wochen nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, kann die Behandlung bis zu 12 Wochen lang erfolgen.

#### Erhaltungstherapie

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 1 mg Budesonid als eine 0,5-mg Tablette morgens und eine 0,5-mg Tablette abends oder 2 mg Budesonid als eine 1-mg Tablette morgens und eine 1-mg Tablette abends. Dies hängt von den individuellen klinischen Bedürfnissen eines jeden Patienten ab. Eine Erhaltungsdosis von 1 mg Budesonid zweimal täglich wird für Patienten mit langjähriger Krankengeschichte und/oder großen Ausdehnung der ösophagealen Entzündung während des akuten Krankheitszustands empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die Dauer der Erhaltungstherapie wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Derzeit liegen keine Daten für 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 Leberfunktionsstörung sollten nicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jorveza bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Die Schmelztablette sollte nach der Entnahme aus der Blisterpackung sofort eingenommen werden.

Die Schmelztablette sollte nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Sie sollte auf die Zungenspitze gelegt und sanft gegen den Gaumen gedrückt werden. Dort löst sie sich auf, was mindestens zwei Minuten dauert, aber auch bis zu 20 Minuten dauern kann. Sobald Jorveza in Kontakt mit Speichel kommt, regen die Brauseeigenschaften der Tablette die weitere Speichelproduktion an. Das aufgelöste Material sollte nach und nach mit dem Speichel heruntergeschluckt werden, während die Schmelztablette zerfällt. Die Schmelztablette sollte nicht mit Flüssigkeit oder Nahrung eingenommen werden.

Es sollten mindestens 30 Minuten vergehen, bevor der Patient isst oder trinkt oder Mundhygiene durchführt. Lösungen zum Einnehmen, Sprays oder Kautabletten sind in einem Abstand von mindestens 30 Minuten vor oder nach der Einnahme von Jorveza anzuwenden.

Die Schmelztablette sollte nicht zerkaut oder unaufgelöst geschluckt werden. Diese Maßnahmen sorgen für eine optimale Exposition der Ösophagusschleimhaut gegenüber dem Wirkstoff.

### **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 Jorveza wurden orale, oropharyngeale und ösophageale Candida-Infektionen mit einer hohen Häufigkeit beobachtet (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 Jorveza 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 vermeiden, da dies wahrscheinlich die Immunantwort auf Impfstoffe abschwächt. Die Antikörperbildung nach Verabreichung anderer Impfstoffe kann verringert sein.

#### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Tuberkulose, 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 sollten.

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Budesonid beeinträchtigt und dadurch die systemische Exposition erhöht sein. Das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen (systemische Glukokortikoidwirkungen) ist erhöht. Es liegen jedoch keine systematischen Daten vor. Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten daher nicht behandelt werden.

#### Systemische Glukokortikoidnebenwirkungen

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 abhängig von der Behandlungsdauer, einer gleichzeitigen oder früheren Glukokortikoidtherapie und der individuellen Empfindlichkeit.

### 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).

### Beeinflussung serologischer Untersuchungen

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

### Natriumgehalt

Jorveza 0,5 mg und 1 mg Schmelztabletten enthalten 52 mg Natrium pro Tagesdosis, entsprechend 2,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

## **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 und 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 sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

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 Jorveza 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 Jorveza 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 muss 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**

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit Jorveza 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 Patienten (16,4 %), die Jorveza 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.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Jorveza nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. 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).

<b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ösophageale Candidose	Orale Candidose und/oder Candidose des Oropharynx	
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörung, Angst
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen			Trockenes Auge
Gefäßerkrankungen			Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Halstrockenheit Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit, orale Parästhesie, Dyspepsie	Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit, Dysphagie, erosive Gastritis, Magengeschwür, Glossodynie, Lippenödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Fremdkörpergefühl
Untersuchungen		Cortisol im Blut erniedrigt	

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

<b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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 subkapsulärer Katarakt), verschwommenes Sehen, zentrale seröse

	Chorioretinopathie (CSC) (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Thromboserisikos, Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Zwölffingerdarmgeschwüre, Pankreatitis, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergisches Exanthem, Petechien, verzögerte Wundheilung, Kontaktdermatitis, Ekchymosen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche und -zuckungen, Osteoporose, Osteonekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein

#### 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

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

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

### **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 Jorveza 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

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<sup>2</sup> 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  $\geq 4$  Punkte auf einer numerischen Bewertungsskala von 0-10) und/oder histologisches Rezidiv ( $\geq 48$  Eosinophile/mm<sup>2</sup> 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.

Angaben zu den beobachteten Nebenwirkungen finden sich unter Abschnitt 4.8.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Budesonid wird nach der Gabe von Jorveza rasch resorbiert. Pharmakokinetische Daten nach Anwendung von Einzeldosen zu 1 mg Budesonid bei gesunden Probanden im Nüchternzustand zeigen in zwei unterschiedlichen Studien eine mediane Verzögerungszeit von 0,17 Stunden (Spanne 0,00-0,52 Stunden) und eine mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 1,00-1,22 Stunden (Spanne 0,50-2,00 Stunden). Die mittlere maximale Plasmakonzentration lag bei 0,44-0,49 ng/ml (Spanne 0,18-1,05 ng/ml) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) betrug 1,50-2,23 h\*ng/ml (Spanne 0,81-5,14 h\*ng/ml).

Es liegen pharmakokinetische Daten für 4 mg Budesonid Einmalgaben bei nüchternen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis vor: Die mediane Verzögerungszeit betrug 0,00 Stunden (Spanne 0,00-0,17 Stunden), die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration lag bei 1,00 Stunden (Spanne 0,67-2,00 Stunden). Die maximale Plasmakonzentration lag bei  $2,56 \pm 1,36$  ng/ml, und die  $AUC_{0-12}$  betrug  $8,96 \pm 4,21$  h\*ng/ml.

Bei Patienten waren die maximalen Plasmakonzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden um 35 % erhöht und die  $AUC_{0-12}$  um 60 % vergrößert.

Bei der systemischen Exposition ( $C_{max}$  und AUC) konnte eine Dosisproportionalität zwischen den 0,5-mg-Schmelztabletten und den 1-mg-Schmelztabletten gezeigt werden.

### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach oraler Gabe von 1 mg Budesonid an gesunden Probanden betrug  $35,52 \pm 14,94$  l/kg und nach Gabe von 4 mg Budesonid an Patienten mit eosinophiler



Ösophagitis  $42,46 \pm 23,90$  l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt durchschnittlich 85-90 %.

### Biotransformation

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 6 $\beta$ -Hydroxybudesonid und 16 $\alpha$ -Hydroxyprednisolon weniger als 1 %. CYP3A5 ist nicht signifikant am Abbau von Budesonid beteiligt.

### Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mediane Eliminationshalbwertszeit (nach Gabe von 1 mg Budesonid) 2-3 Stunden und bei Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (nach Gabe von 4 mg Budesonid) 4-5 Stunden. Die Budesonid-Clearance beträgt bei gesunden Probanden ca.

13-15 l/Stunde/kg und bei Patienten mit eosinophiler Ösophagitis  $6,54 \pm 4,4$  l/Stunde/kg.

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.

## **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 Glukokortikosteriden 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**

## Jorveza 0,5 mg und 1 mg Schmelztabletten

Dinatriumhydrogencitrat 1,5 H<sub>2</sub>O  
Docusat-Natrium  
Macrogol (6000)  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E 421)  
Natriumdihydrogencitrat  
Povidon (K25)  
Natriumhydrogencarbonat  
Sucralose

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu/Alu-Blisterpackungen.

#### Jorveza 0,5 mg Schmelztabletten

Packungsgrößen mit 20, 60, 90, 100 oder 200 Schmelztabletten.

#### Jorveza 1 mg Schmelztabletten

Packungsgrößen mit 20, 30, 60, 90, 100 oder 200 Schmelztabletten.

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Jorveza 1 mg Schmelztabletten

EU/1/17/1254/001

EU/1/17/1254/002

EU/1/17/1254/003

EU/1/17/1254/004

EU/1/17/1254/005

EU/1/17/1254/006

Jorveza 0,5 mg Schmelztabletten

EU/1/17/1254/007

EU/1/17/1254/008

EU/1/17/1254/009

EU/1/17/1254/010

EU/1/17/1254/011

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.01.2018

**10. STAND DER INFORMATION**

06.2020

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