

אוקטובר 2022

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

### **JORVEZA 1mg Orodispersible Tablets - עדכון עלונים**

מעבדות רפא מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר

**המרכיב הפעיל:** Budesonide 1mg

**התוויה:** Treatment of eosinophilic esophagitis (EoE) in adults

**היצרן:** Dr. Falk Pharma, Germany

השינויים המשמעותיים בעלונים, שעל פי רוב מהווים החמרה, מפורטים בעלונים המסומנים המצורפים בהמשך להודעה זו. היו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה, כגון שינויי עריכה.

להלן גם קישור לעלונים הסופיים.

למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)), וניתן

גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל" 02-5893939 או בכתובת דוא"ל

[.RA@rafa.co.il](mailto:RA@rafa.co.il)

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ

רוקחת ממונה

## עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

### **ג'ורבזה 1 מ"ג טבליות להמסה בפה**

#### **החומר הפעיל:**

כל טבליה להמסה בפה מכילה: 1 מ"ג בודסוניד (Budesonide)  
לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6. ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.  
**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.**  
עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.  
תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

#### **1. למה מיועדת התרופה?**

התרופה מיועדת לטיפול בדלקת ושט אאוזינופילית במבוגרים.  
**קבוצה תרפויטית:** תרופה סטרואידית (קורטיקוסטרואידית) אנטי-דלקתית עם פעילות מקומית.

#### **2. לפני השימוש בתרופה**

##### **אין להשתמש בתרופה אם:**

אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל (בודסוניד) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).

##### **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:**

##### **לפני התחלת הטיפול בתרופה ספר לרופא אם:**

- אתה סובל משחפת, לחץ דם גבוה, דלדול העצם (אוסטיאופורוזיס).
- אתה או מישהו מבני משפחתך סובל מסוכרת.
- אתה סובל מכיבים בקיבה או במעי (אולקוס).
- אתה סובל מלחץ מוגבר בעין (שעלול לגרום לגלאקומה), גלאקומה, בעיות עיניים כגון עכירות העדשה (קטרקט), או אם יש גלאקומה למישהו ממשפחתך.
- אתה סובל ממחלת כבד או כליות.
- אם אתה סובל מאחד מהמצבים שהוזכרו מעלה, אתה עלול להיות בסיכון מוגבר לתופעות לוואי. הרופא שלך יחליט אם התרופה מתאימה לך והאם צריך מעקב מתאים.

##### **אזהרות נוספות:**

- **אם מפתחת נפיחות של הפנים, במיוחד סביב הפה (שפתיים, לשון ו/או גרון), העפעפיים ו/או קשיי נשימה או בליעה, הפסק את השימוש בג'ורבזה ופנה לרופא מיד. תסמינים אלה יכולים להיות סימן לתגובה אלרגית, שיכולה לכלול גם פריחה וגרד.**
- התרופה עלולה לגרום לתופעות לוואי, האופייניות לתרופות סטרואידיות, בכל חלקי הגוף (תופעות לוואי סיסטמיות). תופעות לוואי אלה עלולות לקרות בעיקר במינון גבוה ו/או בשימוש ממושך והן תלויות גם בשימוש בתרופות סטרואידיות אחרות ורגישותך לטיפול. ראה סעיף 4 'תופעות לוואי'.
- יש לפנות לרופא אם אתה חווה טשטוש ראייה או בעיות ראייה אחרות.
- יש ליידע את הרופא על נטילת התרופה לפני ביצוע בדיקות, היות שהתרופה עלולה להשפיע על תוצאות בדיקות מסוימות (למשל בדיקות לתפקוד האדרנל- ACTH stimulation test).

##### **היות שבמהלך הטיפול בתרופה, מערכת החיסון שלך עלולה להיחלש, יש לנקוט באמצעי הזהירות הבאים:**

- יש לפנות לרופא אם מתפתחים זיהומים פטרייתיים בפה, בגרון ו/או בושט, או אם אתה חושב שהתפתח זיהום כלשהו במהלך הטיפול בתרופה. תסמיני זיהום פטרייתי יכולים לכלול נקודות לבנות בפה ובגרון וקשיים בבליעה. התסמינים של זיהומים מסוימים יכולים להיות לא אופייניים, כך שבכל חשד לזיהום יש לפנות לרופא.
- יש להימנע מחשיפה לחולים בשלבקת חוגרת (הרפס זוסטר), חצבת או אבעבועות רוח (במיוחד אם לא חלית במחלות אלה בעבר). הביטויים של מחלות אלה עלולים להיות חמורים הרבה יותר במהלך טיפול בתרופה. במידה ונחשפת למחלות אלה, יש לפנות לרופא מיד. יש לדווח לרופא על המצב החיסוני שלך.
- יש לספר לרופא אם מעולם לא חלית בחצבת ו/או אם קיבלת חיסון לחצבת ומתי.
- אם אתה צריך לקבל חיסון כלשהו יש להתייעץ עם הרופא טרם קבלת החיסון.

- אם אתה עומד לעבור ניתוח יש לספר לרופא על נטילת התרופה.

### **ילדים ומתבגרים:**

אין להשתמש בתרופה בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 שנים. השימוש בקבוצת גיל זו לא נבדק.

### **תגובות בין תרופתיות:**

אם אתה לוקח, אם לקחת לאחרונה או אם ייתכן ותיקח תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. חלק מהתרופות הבאות עלולות להגדיל את ההשפעות של ג'ורבזה, וייתכן שהרופא יחליט על מעקב צמוד בזמן שהנך לוקח תרופות אלו.

במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- קטוקונאזול, איטרקונאזול (לטיפול בפטרת).
- קלריתרומיצין (אנטיביוטיקה).
- ריטונביר, קוביסיסטאט (לטיפול בזיהום HIV).
- אסטרוגנים (משמשים לטיפול הורמונאלי חלופי או בתכשירים למניעת הריון).
- גליקוזידים קרדיאליים (כגון דיגוקסין, לטיפול בבעיות לב).
- משתנים.

### **שימוש בתרופה ומזון:**

- אין לאכול או לשתות לפחות חצי שעה לאחר השימוש בתרופה (ראה 'אופן השימוש' בסעיף 3).
- יש להשתמש בתרופה אחרי ארוחה (ראה 'אופן השימוש' בסעיף 3).
- יש להימנע מאשכוליות בתקופת הטיפול בתרופה, היות שתופעות הלוואי של התרופה עלולות להחמיר.

### **הריון והנקה:**

- אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא אם את בהריון, חושבת שאת בהריון, מתכננת הריון או מניקה.
  - אין להשתמש בתרופה במהלך ההריון, אלא בהינתן הוראה מפורשת מהרופא.
- התרופה עוברת לחלב האם (בכמויות קטנות). אין להשתמש בתרופה בתקופת ההנקה, אלא אם כן הרופא הורה אחרת.

### **נהיגה ושימוש במכונות:**

השימוש בתרופה לא צפוי להשפיע על היכולת לנהוג או להפעיל מכונות.

### **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:**

כל טבליה מכילה 26 מ"ג נטרן.

### **3 . כיצד תשתמש בתרופה?**

יש להשתמש תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

### **המינון המקובל בדרך כלל של ג'ורבזה טבליות להמסה בפה הוא:**

טבליה אחת בבוקר ואחת בערב לאחר ארוחה.

אין לעבור על המנה המומלצת.

### **אופן השימוש:**

- יש להשתמש בתרופה מיד עם הוצאתה מאריזת המגשית.
- יש למקם את הטבליה על קצה הלשון ולסגור את הפה. יש ללחוץ את הטבליה בעדינות עם הלשון כנגד החיך העליון, עד להמסתה המלאה (תהליך זה לוקח בדרך כלל לפחות כשתי דקות), ולבלוע את החומר המתמוסס.
- אין לשתות או לאכול עם הטבליה המתמוססת.
- אין ללעוס או לבלוע את הטבליה כל עוד לא התמוססה בפה.

- אין לאכול, לשתות, לצחצח שיניים או לשטוף את הפה במשך 30 דקות לפחות לאחר נטילת ג'ורבזה. אין להשתמש בשום טבליות לעיסות, תמיסות או תרסיסים המיועדים לשימוש בפה לפחות 30 דקות לפני ולפחות 30 דקות אחרי נטילת ג'ורבזה. הקפדה על אופן השימוש תבטיח שהתרופה תעבוד כראוי.

**מטופלים עם בעיות בכבד או בכליות:** יש לספר לרופא אם אתה סובל מבעיות בכבד או בכליות.

- אם אתה סובל מבעיות בכליות, הרופא יחליט אם ג'ורבזה מתאימה לך. במקרה והבעיות בכליות הן חמורות, אין להשתמש בג'ורבזה.
- אם יש לך בעיות בכבד, אין להשתמש בג'ורבזה.

#### משך הטיפול:

הטיפול אמור להימשך כ-6 עד 12 שבועות. במקרה והתסמינים אינם משתפרים בששת השבועות הראשונים של הטיפול, ייתכן ותצטרך לקחת את התרופה לעד 6 שבועות נוספים. הרופא יחליט לכמה זמן עליך להמשיך את הטיפול, כתלות במצבך ותגובתך לטיפול.

**אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר:** אם במקרה לקחת יותר טבליות, קח את המנה הבאה כפי שהורה הרופא. פנה לרופא אם אינך בטוח מה לעשות. הבא את אריזת התרופה איתך.

**אם שכחת ליטול את התרופה:** אם דילגת על מנה, קח את המנה הבאה כרגיל. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא. חשוב שלא להפסיק את הטיפול ללא התייעצות עם הרופא.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בג'ורבזה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

**יש להפסיק את הטיפול ולפנות לרופא מיד אם מופיעות תגובות אלרגיות שיכולות לגרום להתנפחות של הפנים, במיוחד של העפעפיים, השפתיים, הלשון או הגרון (אנגיואדמה). ראה גם 'אזהרות נוספות' בסעיף 2.**

#### **\*\* שכיחות עלתה**

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשמש אחד מתוך עשרה):

- זיהומים פטרייתיים בושט (עלולים לגרום לכאב או אי נוחות בבליעה).

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100):

- כאב ראש.
- זיהומים פטרייתיים בפה ובגרון (התסמינים יכולים לכלול נקודות לבנות).
- צרבת.
- קשיי עיכול.\*\*
- בחילות.
- עקצוץ או חוסר תחושה בפה.
- עייפות.
- כמות פחותה של הורמון הקורטיזול בדם.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 1,000):

- קשיי שינה.
- חרדה\*\*.
- סחרחורת.
- הפרעות בטעם.
- עיניים יבשות.
- לחץ דם גבוה.
- שיעול, יובש בגרון.
- כאב בטן, כאב בבטן העליונה.

- קשיי בליעה.
- דלקת של הקיבה, כיבים בקיבה\*\*.
- צריבה בלשון, התנפחות השפתיים, יובש בפה.
- פריחה, פריחה מגרדת (אורטיקריה).
- תחושת גוף זר.
- כאב בפה או בגרון.
- תגובות אלרגיות שיכולות לגרום להתנפחות של הפנים, במיוחד של העפעפיים, השפתיים, הלשון או הגרון (אנגיואדמה).

תופעות הלוואי הבאות אופייניות לתרופות קורטיקוסטרואידיות דומות לג'ורבזה, ולכן יכולות לקרות גם בשימוש בתרופה זו. שכיחות תופעות לוואי אלה אינה ידועה:

- סיכון מוגבר לזיהומים.
- תסמונת קושינג' הקשורה לעודף קורטיקוסטרואידים ועלולה לגרום לנפיחות בפנים (פנים עגולות), עלייה במשקל, רמות סוכר גבוהות בדם, הצטברות נוזלים ברקמות (בצקות שמתבטאות לדוגמה בהתנפחות הרגליים), רמה נמוכה של אשלגן בדם (היפוקלמיה); הפרעות במחזור בנשים, שיעור גוף לא רצוי בנשים, אין אונות; סימני מתיחה (פסים) על העור, אקנה.
- דיכוי האדרנל.
- האטת גדילה בילדים.
- שינויים במצב הרוח, כגון דיכאון, אי שקט/עצבנות או אופוריה.
- חוסר מנוחה מלווה בפעילות יתר, **חרדה\*\***, תוקפנות.
- לחץ תוך מוחי מוגבר (pseudotumor cerebri), המלווה לעיתים בעליית לחץ תוך עייני במתבגרים.
- טשטוש ראייה ו/או בעיות אחרות בעיניים ובראייה. במקרה זה יש לפנות לרופא.
- עלייה בסיכון להיווצרות קרישי דם, דלקת בכלי הדם (שעלולה לקרות גם בהפסקת התרופה לאחר שימוש ממושך).
- גלאוקומה (עלייה בלחץ התוך עייני), קטרקט (עכירות בעדשת העין).
- **הפרעות במערכת העיכול, קשיי עיכול\*\***, עצירות, כיבים בקיבה ו/או\*\* במעי הדק.
- דלקת בלבלב (גורמת לכאב חמור בבטן ובגב).
- פריחה, נקודות אדומות מדימום בעור, עיכוב בריפוי פצעים, תגובות בעור כגון דלקת עור ממגע (contact dermatitis), חבלות/חבורות.
- כאב בשרירים ובמפרקים, חולשת שרירים, עווית בשרירים.
- דלדול וחולשת עצמות (אוסטיאופורוזיס), נזק לעצם כתוצאה מזרימת דם לקויה (נמק העצם/אוסטיאונקרוזיס).
- תחושת חולי והרגשה כללית רעה.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל-25°C, באריזה המקורית על מנת להגן מאור ולחות.

## 6. מידע נוסף

**נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:**

Disodium hydrogen citrate, Sodium hydrogen carbonate, Monosodium citrate anhydrous, Mannitol, Macrogol 6000, Povidone K25, Sucralose, Magnesium stearate, Docusate sodium.

## כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

טבליות עגולות לבנות.

הטבליות ארוזות במגשיות. האריזה מכילה 30 או 90 טבליות.

ייתכן ולא כל גדלי האריזות משווקים.

**בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301.  
**היצרן:** ד"ר פאלק פארמה, פרייבורג, גרמניה.

**מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:** 163-16-36104

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.  
נערך באוקטובר 2022 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

123002-F

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jorveza 1 mg

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Jorveza 1 mg orodispersible tablets

Each orodispersible tablet contains 1 mg of budesonide.

*Excipient with known effect*

Each 1 mg orodispersible tablet contains 26 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Orodispersible white round tablets.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Jorveza is indicated for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE) in adults.

### 4.2 Posology and method of administration

The treatment with this medicinal product should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis.

PosologyThe recommended daily dose is 2 mg budesonide as one 1-mg-tablet in the morning and one 1 mg tablet in the evening.

The usual duration of induction treatment is 6 weeks. For patients who are not appropriately responding during 6 weeks the treatment can be extended to up to 12 weeks.

#### Special populations

##### *Renal impairment*

There are currently no data available for patients with renal impairment. Because budesonide is not excreted via the kidneys, patients with mild to moderate impairment may be treated with caution with the same doses as patients without renal impairment. Budesonide is not recommended for use in patients with severe renal impairment.

##### *Hepatic impairment*

During treatment of patients with hepatic impairment with other budesonide containing medicinal products, budesonide levels were increased. However, no systematic study investigating different levels of hepatic impairment is available. Patients with hepatic impairment should not be treated (see sections 4.4 and 5.2).

##### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Jorveza in children and adolescents under the age of 18 years have not been established. No data are available.

#### Method of administration

##### Oral use.

The orodispersible tablet should be taken immediately once removed from the blister package.

The orodispersible tablet should be taken after a meal.

It should be placed on the tip of the tongue and gently pressed against the top of the mouth, where it will dissolve. This will usually take at least two minutes. The dissolved material should be swallowed with saliva little by little while the orodispersible tablet disintegrates. The orodispersible tablet should not be taken with liquid or food.

There should be at least 30 minutes before eating or drinking or performing oral hygiene. Any oral solutions, sprays or chewable tablets should be used at least 30 minutes before or after administration of Jorveza.

The orodispersible tablet should not be chewed or swallowed undissolved. These measures ensure optimal exposure of the esophageal mucosa to the active substance.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Infections

Suppression of the inflammatory response and immune function increases the susceptibility to infections and their severity. Symptoms of infections can be atypical or masked.

In clinical studies conducted with Jorveza oral, oropharyngeal and esophageal candida infections have been observed with a high frequency (see section 4.8).

If indicated, symptomatic candidiasis of the mouth and throat can be treated with topical or systemic anti-fungal therapy whilst still continuing treatment with Jorveza.

Chickenpox, herpes zoster and measles can have a more serious course in patients treated with glucocorticosteroids. In patients who have not had these diseases, the vaccination status should be checked, and particular care should be taken to avoid exposure.

#### Vaccines

The co-administration of live vaccines and glucocorticosteroids should be avoided as this is likely to reduce the immune response to vaccines. The antibody response to other vaccines may be diminished.

#### Special populations

Patients with tuberculosis, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma, cataract, family history of diabetes or family history of glaucoma may be at higher risk of experiencing systemic glucocorticosteroid adverse reactions (see below and section 4.8) and should therefore be monitored for the occurrence of such effects.

Reduced liver function may affect the elimination of budesonide, causing higher systemic exposure. The risk of adverse reactions (systemic glucocorticosteroid effects) will be increased. However, no systematic data are available. Patients with hepatic impairment should therefore not be treated.

#### Systemic effects of glucocorticosteroids

Systemic effects of glucocorticosteroids (e.g., Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, cataract, glaucoma, decreased bone mineral density and a wide range of psychiatric effects) may occur (see also section 4.8). These adverse reactions depend on the duration of treatment, concomitant and previous glucocorticosteroid treatment and the individual sensitivity.

#### Visual disturbance

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of



systemic and topical corticosteroids.

#### Others

Glucocorticosteroids may cause suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and reduce the stress response. When patients are subject to surgery or other stresses, supplementary systemic glucocorticosteroid treatment is therefore recommended.

Concomitant treatment with ketoconazole or other CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5).

#### Interference with serological testing

Because adrenal function may be suppressed by treatment with budesonide, an ACTH stimulation test for diagnosing pituitary insufficiency might show false results (low values).

#### Sodium content

Jorveza 1 mg orodispersible tablets contain 52 mg of sodium per daily dose, equivalent to 2.6% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### CYP3A4 inhibitors

Co-treatment with potent CYP3A inhibitors such as ketoconazole, ritonavir, itraconazole, clarithromycin, cobicistat and grapefruit juice may cause a marked increase of the plasma concentration of budesonide and is expected to increase the risk of systemic adverse reactions. Therefore, concomitant use should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid adverse reactions, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid adverse reactions .

Ketoconazole 200 mg once daily orally increased the plasma concentration of budesonide (3 mg single dose) approximately 6-fold during concomitant administration. When ketoconazole was administered approximately 12 hours after budesonide, the plasma concentration of budesonide increased approximately 3-fold.

#### Oestrogens, oral contraceptives

Elevated plasma concentrations and enhanced effects of glucocorticosteroids have been reported in women also receiving oestrogens or oral contraceptives. No such effect has been observed with budesonide and concomitant intake of low-dose combination oral contraceptives.

#### Cardiac glycosides

The action of glycoside can be potentiated by potassium deficiency which is a potential and known adverse reaction of glucocorticoids.

#### Saluretics

Concomitant use of glucocorticoids may result in enhanced potassium excretion and aggravated hypokalaemia.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

Administration during pregnancy should be avoided unless there are compelling reasons for therapy with Jorveza. There are few data of pregnancy outcomes after oral administration of budesonide in humans. Although data on the use of inhaled budesonide in a large number of exposed pregnancies indicate no adverse effect, the maximal concentration of budesonide in plasma has to be expected to be higher in the treatment with Jorveza compared to inhaled budesonide. In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause abnormalities of fetal development (see section 5.3). The relevance of this to man has not been established.

### Breast-feeding

Budesonide is excreted in human milk (data on excretion after inhalative use is available). However, only minor effects on the breast-fed child are anticipated after oral use of Jorveza within the therapeutic range. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Jorveza therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

### Fertility

There are no data on the effect of budesonide on human fertility. Fertility was unaffected following budesonide treatment in animal studies (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Jorveza has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

Fungal infections in the mouth, pharynx and the oesophagus were the most frequently observed adverse reactions in clinical studies with Jorveza. In the clinical studies BUL-1/EEA and BUL-2/EER, a total of 44 out of 268 patients (16.4%) exposed to Jorveza experienced cases of suspected fungal infections associated with clinical symptoms, which were all of mild or moderate intensity. The total number of infections (including those diagnosed by endoscopy and histology without symptoms) was 92, occurring in 72 out of 268 patients (26.9%).

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed in clinical studies with Jorveza are listed in the table below, by MedDRA system organ class and frequency. Frequencies are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) or not known (cannot be estimated from the available data).

<b>MedDRA system organ class</b>	<b>Very common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>
Infections and infestations	Esophageal candidiasis	Oral and/or oropharyngeal candidiasis	
Immune system disorders			Angioedema
Psychiatric disorders			Sleep disorder, anxiety**
Nervous system disorders		Headache	Dizziness, dysgeusia
Eye disorders			Dry eye
Vascular disorders			Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Cough, dry throat, oropharyngeal pain
Gastrointestinal disorders		Gastroesophageal reflux disease, nausea, oral paraesthesia, dyspepsia**	Abdominal pain, upper abdominal pain, dry mouth, dysphagia, erosive gastritis, gastric ulcer**, glossodynia, lip edema
Skin and subcutaneous tissue disorders			Rash, urticaria
General disorders		Fatigue	Sensation of foreign

and administration site conditions			body
Investigations		Blood cortisol decreased	

The following known adverse reactions of the therapeutic class (corticosteroids, budesonide) could also occur with Jorveza (frequency = not known).

MedDRA system organ class	Adverse reactions
Immune system disorders	Increased risk of infection
Endocrine disorders	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation in children
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia, hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Depression, irritability, euphoria, psychomotor hyperactivity, anxiety**, aggression
Nervous system disorders	Pseudotumor cerebri including papilloedema in adolescents

MedDRA system organ class	Adverse reactions
Eye disorders	Glaucoma, cataract (including subcapsular cataract), blurred vision, central serous chorioretinopathy (CSCR) (see also section 4.4)
Vascular disorders	Increased risk of thrombosis, vasculitis (withdrawal syndrome after long-term therapy)
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia**, Duodenal or gastric** ulcers, pancreatitis, constipation
Skin and subcutaneous tissue disorders	Allergic exanthema, petechiae, delayed wound healing, contact dermatitis, ecchymosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle and joint pain, muscle weakness and twitching, osteoporosis, osteonecrosis
General disorders and administration site conditions	Malaise

**\*\* עליה בשכיחות.**

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the [National Regulation](#) by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## **4.9 Overdose**

In case of short-term overdose no emergency medical treatment is required. There is no specific antidote. Subsequent treatment should be symptomatic and supportive.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory / anti-infective agents, corticosteroids acting locally, ATC code: A07EA06

#### Mechanism of action

Budesonide is a non-halogenated glucocorticosteroid, which acts primarily anti-inflammatory via binding to the glucocorticoid receptor. In the treatment of EoE with Jorveza, budesonide inhibits antigen-stimulated secretion of many pro-inflammatory signal molecules such as thymic stromal lymphopoietin, interleukin-13 and eotaxin-3 in the esophageal epithelium, which results in a significant reduction of the esophageal eosinophilic inflammatory infiltrate.

#### Clinical efficacy and safety

In a randomised, placebo-controlled, double-blind phase III clinical study (BUL-1/EEA) including 88 adult patients with active EoE (randomisation rate: 2:1), 1 mg budesonide given twice daily as an orodispersible tablet for 6 weeks induced clinico-pathologic remission (defined as both peak of < 16 eosinophils/mm<sup>2</sup> high power field in esophageal biopsies and no or only minimal symptoms of dysphagia or pain during swallowing) in 34 out of 59 patients (57.6%) *versus* 0/29 patients (0%) in the placebo-group. Open-label extension of the treatment with 1 mg budesonide orodispersible tablet twice daily for further 6 weeks in patients without remission in the double-blind phase increased the rate of patients with clinico-pathologic remission to 84.7%.

In a randomised, placebo-controlled, double-blind phase III clinical study (BUL-2/EER)

including 204 adult patients with EoE in clinico-pathological remission, patients were randomised to treatment with 0.5 mg budesonide twice daily (BID), 1 mg budesonide BID, or placebo (all given as orodispersible tablets) for 48 weeks. Primary endpoint was the rate of patients free of treatment failure with treatment failure defined as clinical relapse (severity of dysphagia or pain during swallowing of  $\geq 4$  points on a 0-10 numerical rating scale, respectively), and/or histological relapse (peak of  $\geq 48$  eosinophils/mm<sup>2</sup> high power field), and/or food impaction requiring endoscopic intervention, and/or need of an endoscopic dilation, and/or premature withdrawal for any reason. Significantly more patients in the 0.5 mg BID (73.5%) group and the 1 mg BID (75.0%) group were free of treatment failure at week 48 compared to placebo (4.4%).

The most stringent secondary endpoint “deep disease remission”, i.e., deep clinical, deep endoscopic and histological remission showed a clinically relevant higher efficacy in the 1 mg BID group (52.9%) compared to the 0.5 mg BID group (39.7%), indicating that a higher dose of budesonide is of advantage to achieve and maintain deep disease remission.

For information about the observed adverse reactions, see section 4.8.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Following administration of Jorveza, budesonide is rapidly absorbed. Pharmacokinetic data following administration of single doses of 1 mg budesonide to fasted healthy subjects in two different studies show a median lag time of 0.17 hours (range 0.00 – 0.52 hours) and a median time to peak plasma concentration of 1.00 - 1.22 hours (range 0.50 – 2.00 hours). The mean peak plasma concentration was 0.44 - 0.49 ng/mL (range 0.18 - 1.05 ng/mL) and the area under the plasma-concentration-time curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) was 1.50 - 2.23 hr\*ng/mL (range 0.81 - 5.14 hr\*ng/mL).

Single dose pharmacokinetic data in fasted patients with EoE are available with 4 mg budesonide: Median lag-time was 0.00 hours (range 0.00 – 0.17), median time to peak plasma concentration was 1.00 hour (range 0.67 – 2.00 hours); peak plasma concentration was  $2.56 \pm 1.36$  ng/mL, and  $AUC_{0-12}$  was  $8.96 \pm 4.21$  hr\*ng/mL.

Patients showed a 35% increase in peak plasma concentrations and a 60% increase in  $AUC_{0-12}$  compared to healthy subjects.

Dose proportionality of the systemic exposure ( $C_{max}$  and AUC) from 0.5 mg orodispersible tablets to 1 mg orodispersible tablets has been demonstrated.

### Distribution

The apparent volume of distribution following oral administration of 1 mg budesonide to healthy subjects was  $35.52 \pm 14.94$  L/kg and  $42.46 \pm 23.90$  L/kg following administration of 4 mg budesonide to patients with EoE. Plasma protein binding is on average 85-90%.

### Biotransformation

Metabolism of budesonide is decreased in EoE patients compared to healthy subjects resulting in increased plasma concentrations of budesonide.

Budesonide undergoes extensive biotransformation by CYP3A4 in the mucosa of the small intestine and in the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6 $\beta$ -hydroxybudesonide and 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolone, is less than 1% of that of budesonide. CYP3A5 does not contribute significantly to the metabolism of budesonide.

### Elimination

The median elimination half-life is 2 - 3 hours in healthy subjects (receiving 1 mg budesonide)

and 4-5 hours in EoE patients (receiving 4 mg budesonide). Clearance of budesonide is about 13 –15 L/hour/kg in healthy subjects and  $6.54 \pm 4.4$  L/hour/kg in EoE patients. Budesonide is eliminated only in marginal if any amounts by the kidney. No budesonide, but only budesonide metabolites were detected in urine.

#### Hepatic impairment

A relevant proportion of budesonide is metabolised in the liver by CYP3A4. The systemic exposure of budesonide is considerably increased in patients with severely impaired hepatic function. No studies have been conducted with Jorveza in patients with impaired liver function.

### **5.3 Preclinical safety data**

Preclinical data in acute, subchronic and chronic toxicological studies with budesonide showed atrophies of the thymus gland and adrenal cortex and a reduction especially of lymphocytes.

Budesonide had no mutagenic effects in a number of *in vitro* and *in vivo* tests.

A slightly increased number of basophilic hepatic foci were observed in chronic rat studies with budesonide, and in carcinogenicity studies, an increased incidence of primary hepatocellular neoplasms, astrocytomas (in male rats) and mammary tumours (female rats) were observed. These tumours are probably due to the specific steroid receptor action, increased metabolic burden and anabolic effects on the liver, effects which are also known from other glucocorticosteroids in rat studies and therefore represent a class effect in this species.

Budesonide had no effect on fertility in rats. In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause foetal death and abnormalities of foetal development (smaller litter size, intrauterine growth retardation of foetuses and skeletal abnormalities). Some glucocorticoids have been reported to produce cleft palate in animals. The clinical relevance of these findings to man has not been established (see section 4.6).

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Jorveza 1 mg orodispersible tablets

Disodium hydrogen citrate, Sodium hydrogen carbonate, Monosodium citrate anhydrous, Mannitol, Macrogol 6000, Povidone K25, Sucralose, Magnesium stearate, Docusate sodium.

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 25°C. Store in the original package in order to protect from light and moisture.

### **6.5 Nature and contents of container**

Alu / Alu-blister.

Jorveza 1 mg orodispersible tablets

Pack sizes: 30 or 90 orodispersible tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

#### **7. MANUFACTURER**

Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Germany

#### **8. REGISTRATION HOLDER**

Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301

**Registration number:**

Jorveza 1 mg 163-16-36104

Revised in October 2022 according to MOHs guidelines.