Entocort-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 3 mg Budesonid.

Sonstiger Bestandteil: 260, 8 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Entocort-Kapseln sind Hartgelatinekapseln mit hellgrauem Kapselunterteil und pinkem Kapseloberteil. Der Kapseloberteil ist mit dem Aufdruck der Buchstaben CIR sowie 3 mg versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Crohn'sche Erkrankung (Enteritis regionalis Crohn) im Ileum und/oder aufsteigenden Colon.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen mit etwas Wasser eingenommen werden. Für Kinder und Erwachsene mit Schluckbeschwerden können die Kapseln geöffnet werden und der Inhalt nach Vermischen mit einem Esslöffel Apfelmus geschluckt werden. Es ist wichtig, dass der Inhalt der Kapseln dabei jedoch weder zerdrückt oder gekaut wird.

Glucocorticoide sollen nur so lange und nur in so niedriger Dosierung angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist.

Erwachsene:

Die empfohlene Tagesdosis bei schwachem bis mäßigem Krankheitsverlauf beträgt 9 mg einmal täglich in der Früh oder 4,5 mg b.i.d. (in der Früh und am Abend) über eine Dauer von bis zu 8 Wochen. Die volle Wirkung wird für gewöhnlich innerhalb von 2-4 Wochen erreicht.

Für eine Langzeitbehandlung zur Verlängerung der Unterdrückung der Krankheitssymptome beträgt die Erhaltungsdosis 6 mg, einmal täglich morgens.

Als Ersatz für Prednisolon bei Steroid-abhängigen Patienten wird eine Dosis von 6 mg, einmal täglich morgens, empfohlen. Ab dem Zeitpunkt der Behandlung mit Entocort-Kapseln sollte die Prednisolon-Dosis stufenweise verringert werden.

Um post-operative Rückfälle bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf zu verhindern, beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich morgens 6 mg.

Entocort zeigte post-operativ nur bei jenen Patienten eine protektive Wirkung, die wegen einer Intensivierung des Krankheitsverlaufes einer Operation zugewiesen worden waren. Bei Patienten, die wegen obstruktiver fibrostenotischer Veränderungen operiert worden waren, zeigte Entocort post-operativ keinen Vorteil.

Kinder ab 8 Jahren, mit einem Körpergewicht über 25 kg:

Die empfohlene Tagesdosis bei schwachem bis mäßigem Krankheitsverlauf beträgt 9 mg einmal täglich am Morgen über eine Dauer von bis zu 8 Wochen. Die volle Wirkung wird für gewöhnlich innerhalb von 2 – 4 Wochen erreicht. Sobald eine Symptomkontrolle erreicht wurde, sollte die Behandlung auf die niedrigste effektive Dosis titriert werden.

Ältere Menschen:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit Entocort-Kapseln bei älteren Menschen sind jedoch begrenzt.

Hinweis: Die Dosis sollte vor dem Absetzen der Behandlung nur allmählich verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- systemische oder lokale bakterielle, Pilz- und Virus- Infektionen (z.B. Varizellen, Herpes simplex des Auges, Herpes zoster [virämische Phase], Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen, die typisch für systemische Corticosteroide sind, können auftreten. Zu den potentiellen systemischen Auswirkungen zählt auch das Glaukom.

Vorsicht sollte geboten sein bei Patienten mit Infektionen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulcus, Glaukom oder Katarakt, oder mit Diabetes oder Eng- und Weitwinkel-Glaukom in der Familienvorgeschichte, oder in allen anderen Situationen, bei denen Glucocorticosteroide unerwünschte Wirkungen haben können, wie z.B. schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis), Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzepahalitischen Form, Lymphome nach BCG-Impfung, thromboembolische Prozesse, Herz- und Niereninsuffizienz, Psychosen in der Anamnese. Glucocorticosteroide sollten in diesen Fällen nur bei gleichzeitiger Behandlung der Grundkrankheit verordnet werden.

Windpocken und Masern können einen schwereren Verlauf haben bei Patienten, die orale Glucocorticosteroide einnehmen. Bei Patienten, die diese Erkrankungen noch nicht hatten, sollten besondere Maßnahmen beachtet werden, um diese Erkrankungen nicht zu bekommen. Wenn eine dieser Erkrankungen trotzdem auftritt, kann eine Behandlung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) oder gepooltem i.v. Immunglobulin (IVIG) wie angezeigt, durchgeführt werden. Wenn Windpocken auftreten, sollte eine Behandlung mit antivira-

len Mitteln erwogen werden.
Corticosteroide können die Reaktion des Hypothalamus-Hypophysen-Systems auf Stress verringern. In Situationen, in denen Patienten einem chirurgischen Eingriff oder anderen Stresssituationen ausgesetzt sind, ist die ergänzende Behandlung mit systemischen Glucocorticosteroiden angezeigt.
Eine beeinträchtigte Leberfunktion hat Einfluss auf die Pharmakokinetik von Budesonid mit verringerter Eliminationsrate und erhöhter oraler systemischer Verfügbarkeit. Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Budesonid ist jedoch bei Patienten mit Leberzirrhose und gesunden Probanden ähnlich. Bei einer Behandlung von Patienten mit moderaten bis schweren Lebererkrankungen mit oral verabreichten Entocort Kapseln sollte jedoch beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines Hyperkortizismus eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.
In vivo Studien haben gezeigt, dass die orale Verabreichung von Ketoconazol (einem CYP3A-Inhibitor in der Leber und der Schleimhaut, siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln) eine mehrfache Zunahme der systemischen Verfügbarkeit von oral verabreichtem Budesonid verursachen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder anderen CYP3A4 Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol und Budesonid angezeigt ist, ist der Zeitabschnitt zwischen den Behandlungen so lang als möglich zu halten und bei Auftreten von Nebenwirkungen, die typisch sind für systemische Glucocorticosteroide, ist die Reduktion der Budesoniddosis in Erwägung zu ziehen. Nach extensiver Einnahme von Grapefruitsaft (der die CYP3A-Aktivität überwiegend in der Magenschleimhaut hemmt) war die systemische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Budesonid ungefähr doppelt so hoch wie sonst. Wie mit anderen Substanzen, die überwiegend über CYP3A metabolisiert werden, sollte der regelmäßige Verzehr von Grapefruit bzw. die Einnahme von deren Saft (andere Säfte wie Orangen- oder Apfelsaft hemmen CYP3A nicht) zusammen mit Budesonid vermieden werden. Siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.
Bei chronischem Gebrauch in exzessiven Dosen können systemische Glucocorticoidwirkungen wie Hyperkortizismus und adrenale Suppression auftreten.
Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, die von systemischen Glucocorticoiden mit höherer systemischer Wirkung auf Entocort umgestellt werden, da bei diesen Patienten Symptome, die für eine Änderung der systemischen Glucocorticoiddosis charakteristisch sind, auftreten können. Bei diesen Patienten kann eine adrenale Suppression auftreten.
Eine regelmäßige Überwachung der Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit Corticosteroiden behandelt werden, ist zu empfehlen. Ist das Wachstum verlangsamt, muss die Behandlung neu bewertet werden. Der Nutzen der Behandlung mit Corticosteroiden und das mögliche Risiko einer Wachstumsverzögerung müssen sorgfältig evaluiert werden.
Es wurden keine Langzeitstudien mit Kindern unter Behandlung von Budesonid Kapseln durchgeführt.
Patienten, die unter oraler Glucocorticoidtherapie stehen:
Eine Reduzierung einer klassischen Glucocorticoidtherapie mit herkömmlichen oralen bzw. parenteralen Glucocorticoiden (z.B. Prednison) und die Umstellung auf eine Therapie mit Entocort-Kapseln (Glucocorticoid mit geringer systemischer Wirkung) sollte erfolgen, wenn der Patient sich in einer stabilen Phase befindet. Eine hohe Dosis von Entocort-Kapseln sollte in Kombination mit der vorhergehenden oralen Steroidtherapie 10 Tage lang verabreicht werden. Danach soll die orale Dosis nur schrittweise reduziert werden, da Patienten mit einer oralen bzw. parenteralen Glucocorticoidtherapie oft eine eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion zeigen. Diese steigert sich in der Regel nur langsam nach einer Senkung der systemischen Glucocorticoiddosis. Die orale bzw. parenterale Glucocorticoid-Tagesdosis wird, entsprechend dem Wohlbefinden des Patienten, im Abstand von einem Monat um 2,5 mg Prednison (bzw. Äquivalent) gesenkt. In vielen Fällen ist es möglich, durch eine lokale Therapie mit Entocort-Kapseln mit einer niedrigeren systemischen Tagesdosis auszukommen. Tritt innerhalb der ersten Monate nach Umstellung auf Entocort-Kapseln eine starke Belastung, wie z.B. eine schwere Infektion, Verletzung, ein chirurgischer Eingriff auf, sollte der Dosisbereich von Entocort-Kapseln voll ausgeschöpft werden. Wenn erforderlich, kann eine zusätzliche orale Glucocorticoidmedikation erfolgen.
Bei der Umstellung von einer herkömmlichen oralen Glucocorticoidtherapie auf Entocort-Kapseln kann der Patient sich unspezifisch unwohl fühlen und wieder frühere Symptome wie Rhinitis, Ekzeme, Muskel- und Gelenkschmerzen bekommen. In diesen Fällen ist manchmal eine vorübergehende Erhöhung der herkömmlichen oralen Glucocorticoiddosis notwendig. Der Verdacht auf eine generell unzureichende Glucocorticoidwirkung liegt nahe, wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen auftreten sollten.
Vorsicht ist geboten für Diabetiker: Der Zuckergehalt (Saccharose) von 260,8 mg/Kapsel ist zu berücksichtigen.
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Fructoseintoleranz, Glucose/Galactose-Malabsorption oder Saccharase/Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erhöhte Plasmaspiegel und verstärkte Wirkungen von Corticosteroiden wurden bei Frauen beobachtet, die gleichzeitig Östrogene oder orale Verhütungsmittel erhielten. Ein niedrig dosiertes orales Kombinationsver-

hütungsmittel, welches die Plasmakonzentration von oralem Prednisolon mehr als verdoppelte, hatte jedoch keine signifikante Wirkung auf die Plasmakonzentration von oralem Budesonid.
Die Hauptmetabolisierung von Budesonid erfolgt wie bei anderen Glucocorticosteroiden über das Cytochrom P450 3A (CYP3A). Die gleichzeitige Einnahme von Wirkstoffen, die bekanntlich über CYP3A metabolisiert werden, können daher die Metabolisierung von Budesonid potentiell hemmen.
Wirksame Hemmer des Enzyms wie Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Protease-Inhibitoren und Grapefruitsaft erhöhen den Plasmaspiegel von Budesonid mehrfach. Da es keine Daten zu Dosierungsempfehlungen gibt, sollte eine Kombination vermieden werden. Ist dies nicht möglich, ist der Zeitraum zwischen den Behandlungen bzw. der Einnahme so lang als möglich zu halten und eine Reduktion der Budesoniddosis ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Es ist unwahrscheinlich, dass Budesonid andere Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden, hemmt, da es eine niedrige Affinität zum Enzym hat.
Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin kann den Plasmaspiegel von Budesonid erniedrigen, was eine Dosissteigerung erfordert.
Bei empfohlenen Dosen hat Cimetidin eine leichte jedoch nicht signifikante Wirkung und Omeprazol hat keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von oralem Budesonid. Siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.
Informationen über andere mögliche Wechselwirkungen mit Budesonid gibt es zur Zeit nicht.

Allgemein mit Glucocorticoiden aufgetretene Wechselwirkungen:

Herzglykoside	Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kaliummangel
Saluretika	Zusätzliche Kaliumausscheidung
Antidiabetika	Blutzuckersenkung wird vermindert
Cumarin-Derivate	Antikoagulantien-Wirkung wird abgeschwächt
Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin	Glucocorticoidwirkung wird vermindert
Nichtsteroidale Antiphlogistika, Antirheumatika	Gastrointestinale Blutungsgefahr erhöht

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Verabreichung von Budesonid hat bei trächtigen Tieren, wie mit anderen Glucocorticoiden, zu anormalen fötalen Entwicklungen geführt. Die Bedeutung für den Menschen ist nicht erwiesen. Wie andere Arzneimittel erfordert die Verabreichung von Entocort-Kapseln in der Schwangerschaft eine genaue Abwägung des Nutzens für die Mutter gegen das Risiko für den Fötus.
Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei therapeutischen Entocort-Dosen wird die Belastung für den Säugling als gering angesehen.
Eine Dauertherapie mit inhalativ appliziertem Budesonid (200 oder 400 µg zweimal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma führte beim gestillten Säugling zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition von Budesonid.
In einer pharmakokinetischen Studie betrug die erwartete tägliche Dosis des Säuglings 0,3% der täglichen Dosis der Mutter für beide Dosierungen und die mittlere Plasmakonzentration beim Säugling 1/6000 der Konzentration, die im Plasma der Mutter beobachtet wurde, eine vollständige orale Bioverfügbarkeit beim Säugling vorausgesetzt. Die Konzentrationen von Budesonid in Plasmaproben von Säuglingen lagen alle unter der Quantifizierungsgrenze.
Basierend auf Erfahrungen mit inhalativ appliziertem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid lineare pharmakokinetische Eigenschaften innerhalb therapeutischer Dosierungsintervalle nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Applikation in therapeutischen Dosen aufweist, wird die Exposition des gestillten Kindes niedrig erwartet.
Diese Daten stützen die weitere Anwendung von oral sowie rektal appliziertem Budesonid während der Stillzeit.

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

Entocort-Kapseln haben keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:
Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren zumeist schwacher bis mäßiger Intensität und nicht schwerwiegend.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Entocort-Kapseln stehen können, sind:

Herzerkrankungen
Häufig: Palpitationen

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Tremor

Augenerkrankungen
Häufig: Verschwommenes Sehen

Nicht bekannt: Glaukom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hautreaktionen (Urtikaria, Exantheme)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Muskelkrämpfe
Endokrine Erkrankungen
Häufig: Cushingoide Nebenwirkungen
Sehr selten: Wachstumsretardierung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hypokalämie
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: Menstruationsstörungen
Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Verhaltensänderungen wie Nervosität, Schlaflosigkeit und Gemütsschwankungen
Nebenwirkungen, die typisch sind für Glucocorticosteroide (cushingoider Art, verringerte Körperwachstumsgeschwindigkeit), können auftreten. Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung, der Dauer der Anwendung, der gleichzeitigen und vorherigen Anwendung von Corticosteroiden und der individuellen Empfindlichkeit:
Aktivierung und Entstehung von Ulcus ventriculi oder duodeni. Erhöhung des Infektionsrisikos; Begünstigung der Entstehung bzw. Aktivierung von Mykosen, Virus- und anderen Infekten (z.B. Tuberkulose); Abschwächung der Immunvorgänge, verzögerte Wundheilung. Pseudo-Cushing-Syndrom, Inaktivierung bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, verminderte Glucosetoleranz und Diabetes mellitus durch gesteigerte Glukoneogenese, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Osteoporose, Myopathie, Striae rubrae, Petechien, Ekchymosen, Steroidakne, Störungen der Sexualhormonsekretion (Hirsutismus, Impotenz), Hypertonie, Katarakt, Glaukom, psychische Störungen, in seltenen Fällen aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf) und katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (negative Stickstoffbilanz).
Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis, von der Behandlungsdauer, gleichzeitiger und früherer Glucocorticoideinnahme und von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten.
Über die längerdauernde Anwendung von Entocort-Kapseln gibt es nur begrenzte Erfahrung. Das Auftreten von Nebenwirkungen, die für Glucocorticosteroide typisch sind, kann nicht ausgeschlossen werden. Das Risiko systemischer Nebenwirkungen ist jedoch bei Entocort-Kapseln im Vergleich zu systemisch wirkenden Glucocorticosteroiden in äquipotenten Dosen signifikant geringer.Klinische Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit corticosteroidbedingter Nebenwirkungen mit Entocort-Kapseln im Vergleich zur oralen Prednisolontherapie bei äquipotenten Dosen wesentlich verringert ist.
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
Meldungen von akuter Toxizität und/oder Tod nach einer Überdosierung von Glucocorticosteroiden sind selten. Somit stellt eine akute Überdosierung mit Entocort-Kapseln auch in exzessiven Dosen kein klinisches Problem dar. Im Falle einer Überdosierung ist kein spezifisches Gegenmittel vorhanden. Die Behandlung beinhaltet eine sofortige Magenspülung oder Einleitung von Erbrechen gefolgt von einer unterstützenden symptomischen Therapie. Bei chronischem Gebrauch in exzessiven Dosen können systemische Glucocorticoidwirkungen wie Hyperkortizismus und adrenale Suppression auftreten. Wenn solche Veränderungen auftreten, muss die Dosis von Entocort-Kapseln in Übereinstimmung mit akzeptierten Verfahren zur Absetzung von oralen Langzeittherapien mit systemischen Glucocorticoiden abgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
Budesonid ist ein Glucocorticosteroid mit ausgeprägter entzündungshemmender Wirkung. Entocort-Kapseln sind für die orale Anwendung gedacht und beinhalten ein Granulat, das in der Magenflüssigkeit praktisch

unlöslich ist. Die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Budesonid erfolgt im Dünndarm und im Colon .

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide mit lokaler Wirkung,
ATC-Code: A07E A06.

Topische antientzündliche Wirkung

Der exakte Mechanismus der Wirkung von Glucocorticosteroiden bei der Behandlung der Crohn'schen Erkrankung ist nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich sind antientzündliche Wirkungen wie Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Hemmung der immunologischen Zellreaktion wichtig.

Ergebnisse von klinischen pharmakologischen Studien und kontrollierten klinischen Untersuchungen zeigen deutlich, dass Entocort-Kapseln zumindest teilweise topisch wirken. Das wird durch gleiche Wirksamkeit, jedoch signifikant geringeren Einfluss auf das Hypothalamus-Hypophysen-System und Entzündungsmarker im Vergleich zu Prednisolon belegt.

Kinder und Jugendliche

Hypothalamus-Hypophysen-System

Bei den empfohlenen Dosen verursachen Entocort-Kapseln signifikant weniger Wirkung auf den morgendlichen Plasmacortisolspiegel, auf 24-Stunden-Plasmacortisol (AUC 0-24 h) und auf 24-Stunden-Urinkortisol als 20 bis 40 mg Prednisolon täglich. ACTH-Bestimmungen haben gezeigt, dass Entocort-Kapseln signifikant weniger Einfluss auf die Funktion des Nebennierenmarks haben als Prednisolon. Kinder mit Crohn'scher Erkrankung haben im Vergleich zu Erwachsenen eine leicht erhöhte systemische Exposition und Unterdrückung des Hydrocortisons.

Knochendichte und Wachstum

Eine Studie, die die Knochendichte während der Behandlung mit Entocort-Kapseln bzw. Prednisolon bis zu 2 Jahren untersuchte, ergab, dass die Behandlung mit Entocort von bedeutend weniger Knochendichteverlust begleitet war als eine Prednisolon Behandlung von bisher Steroid-unbehandelten Patienten.

Langzeitstudien wurden an mit Entocort Kapseln behandelten Kindern nicht durchgeführt.

In einer Studie, die die Wirkung von Entocort Kapseln auf die Suppression von Cortisol bei 8 Kindern (im Alter von 9-14 Jahren) und 6 Erwachsenen untersuchte, führte eine orale Gabe von 9 mg Entocort Kapseln für 7 Tage zu einer mittleren Cortisol-Suppression (± SD) von 64% (±18%) bei den Kindern und 50% (±27%) bei den Erwachsenen, in Bezug auf die Ausgangswerte. Was die Sicherheit betrifft, wurden keine klinisch relevanten Feststellungen ausfindig gemacht.

Eine Studie verglich die Wirkung von Entocort Kapseln in Dosen von 9 mg einmal täglich mit der Wirkung von Prednisolon, in ausschleichenden Dosen verabreicht, beginnend mit 1 mg/kg bei Kindern mit mildem bis mäßigem Morbus Chron. 22 Patienten wurden mit Entocort Kapseln und 26 mit dem Referenzarzneimittel Prednisolon behandelt. Nach 8 Wochen der Behandlung erreichten 70,8% der mit Prednisolon behandelten Patienten den Endpunkt (CDAI ≤150), verglichen zu 54,5% der mit Entocort Kapseln behandelten Patienten. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant (p = 0,13). Im Laufe der Studie wurden Nebenwirkungen bei 96% der mit Prednisolon behandelten Patienten und bei 91% der mit Entocort behandelten Patienten beobachtet. Die Art der Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen vergleichbar, aber die Inzidenz Corticosteroid-bedingter Nebenwirkungen (wie Akne und Mondgesicht) war niedriger bei den Patienten, die mit Entocort behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler Verabreichung von reinem Budesonid ist die Absorption rasch und vollständig. Nach Verabreichung von Entocort-Kapseln wird der Hauptanteil von Budesonid im Ileum und aufsteigenden Colon absorbiert. Die mittlere systemische Verfügbarkeit nach einer Einzeldosis liegt im Bereich zwischen 11 und 21%.

Verteilung

Budesonid hat ein Verteilungsvolumen von ca. 3 l/kg. Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung beträgt 85 – 90%. Nach oraler Verabreichung von Entocort-Kapseln in einer Dosierung von 9 mg beträgt der Mittelwert der gemessenen maximalen Plasmakonzentration etwa 5 – 10 nmol/l und wird in 3 – 5 Stunden erreicht.

Biotransformation

Budesonid unterliegt einer extensiven Biotransformation (ca. 90%) in der Leber zu Metaboliten niedriger Glucocorticoidaktivität. Die Glucocorticoidaktivität der Hauptmetaboliten, 6Beta-Hydroxybudesonid und 16Alpha-Hydroxyprednisolon, ist weniger als 1% derer von Budesonid. Der Metabolismus von Budesonid erfolgt vorwiegend über CYP3A, einer Unterfamilie von Cytochrom 450.

Elimination

Die Eliminierung von Budesonid nach Verabreichung von Entocort-Kapseln wird durch die Absorptionsrate bestimmt und die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 4 Stunden. Die Metaboliten werden als solche oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Intaktes Budesonid tritt im Urin nicht auf. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min) und die Plasmahalbwertszeit beträgt nach i.v. Verabreichung 2 – 3 Stunden.

Linearität

Bei klinisch relevanten Dosen ist die Kinetik von Budesonid dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie, die die Pharmakokinetik von Entocort Kapseln bei 8 Kindern (im Alter von 9-14 Jahren) und 6 Erwachsenen verglich, führte eine Dosis von 9 mg Entocort Kapseln für 7 Tage zu einer systemischen Exposition (AUC), die bei den Kindern um 17% höher lag, als bei den Erwachsenen, mit einer um 50% höheren maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) bei den Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen (mittlere AUC ± SD: Kinder 41,3 nmol/l ± 21,2; Erwachsene 35,0 nmol/l ± 19,8. Mittlere C_{max} ± SD: Kinder 5,99 nmol/l ± 3,45; Erwachsene 3,97 nmol/l ± 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 Körperwachstumsgeschwindigkeit und Atrophie von Lymphgewebe und Nebennierenrinde geringer sind als nach der Verabreichung von anderen Glucocorticosteroiden.
Budesonid wurde in sechs verschiedenen Testsystemen geprüft und zeigte keine mutagenen oder clastogenen Wirkungen.
Eine erhöhte Inzidenz von Gehirngliomen bei männlichen Ratten in einer Kanzerogenitätsstudie konnte in einer Wiederholungsstudie, in der die Inzidenz von Gliomen zwischen den Gruppen mit aktiver Behandlung (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und den Kontrollgruppen nicht unterschiedlich war, nicht verifiziert werden.
Leberveränderungen (primäre hepatozelluläre Neoplasmen), die in einer Kanzerogenitätsstudie bei männlichen Ratten gefunden wurden, wurden in der Wiederholungsstudie sowohl mit Budesonid als auch mit den Referenzglucocorticosteroiden, wieder gefunden.
Die verfügbare klinische Erfahrung zeigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass Budesonid oder andere Glucocorticosteroide beim Menschen Gehirngliome oder primäre hepatozelluläre Neoplasmen hervorrufen.
Die Toxizität von Entocort-Kapseln wurde in Hinblick auf den Gastrointestinaltrakt an Cynomolgusaffen in Dosen bis zu 5 mg/kg (ca. 25 mal die empfohlene Tagesdosis beim Menschen) nach wiederholter oraler Verabreichung über einen Zeitraum bis zu 6 Monaten untersucht. Es konnten weder im Gastrointestinaltrakt noch allgemeinpathologisch, noch histopathologisch toxische Wirkungen beobachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose
Tributylacetylcitrat
Eudragit L
Triethylcitrat
Antifoam M
Polysorbat 80
Talk
Saccharose
Maisstärke
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Siliziumdioxid
Flüssiges Paraffin
schwarzes Eisenoxid (E 172)
rotes Eisenoxid (E 172)
gelbes Eisenoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Schellack
Sojalecithin
Dimeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Den Kunststoffbehälter fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffbehälter (Drehverschluss mit Trockenmittel). Inhalt: 60 Kapseln.
Material: Polyethylen (Weiß); Drehverschluss: Polypropylen; Trockenmittel: Silicagel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Tillotts Pharma GmbH,

Warmbacher Str. 80,
79618 Rheinfelden,
Deutschland
E-Mail: tpgmbh@tillotts.com

8. Zulassungsnummer

1–21867

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

7. März 1997 / 4. September 2013

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.