

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Entocort® Kapseln

3 mg, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält:
3 mg Budesonid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Entocort Kapseln sind Hartgelatinekapseln mit einem undurchsichtigen hellgrauen Kapselunterteil und einem undurchsichtigen rosafarbenen Kapseloberteil. Auf dem Kapseloberteil tragen sie den schwarzen Aufdruck „CIR 3 mg“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Entocort Kapseln wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von:

- Morbus Crohn mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms) in folgenden Situationen:
 - Schubtherapie des Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades,
 - Ersatz von Prednisolon bei steroidabhängigen Patienten.
- Mikroskopischer Kolitis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für Erwachsene ab 18 Jahren gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Schubtherapie des Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades

Einmal täglich 3 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (entsprechend 9 mg Budesonid) einnehmen. In der Regel wird der volle Effekt nach 2–4 Wochen erreicht. Die Dauer der Anwendung beträgt in der Regel 8 Wochen.

Ersatz von Prednisolon bei steroidabhängigen Patienten

Einmal täglich 2 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (entsprechend 6 mg Budesonid) einnehmen. Mit Beginn der Behandlung mit Entocort Kapseln sollte die Dosis an Prednisolon allmählich verringert werden.

Akute mikroskopische Kolitis

Einmal täglich 3 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (entsprechend 9 mg Budesonid). Die Dauer der Anwendung beträgt im Allgemeinen 8 Wochen.

Für ältere Patienten gelten dieselben Dosierungsanweisungen (Erfahrungen mit der Anwendung von Entocort Kapseln bei älteren Patienten sind begrenzt).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entocort Kapseln ist bei Kindern und Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten bei Morbus Crohn werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung:

Entocort Kapseln sollten morgens vor dem Frühstück mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Entocort Kapseln geöffnet und der Inhalt nach Vermischen mit einem Esslöffel Apfelsmus eingenommen werden. Es ist wichtig, dass der Inhalt der Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht zerstoßen oder zerkaut wird.

Hinweis:

Entocort Kapseln sollen nicht abrupt abgesetzt werden, sondern über 10–14 Tage ausschleichend.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Entocort Kapseln dürfen bei schweren lokalen Infektionen des Darms durch Bakterien, Viren oder Pilze nicht eingenommen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vorsicht und eine besondere ärztliche Überwachung ist geboten, wenn der Patient unter einer oder mehreren der nachfolgend genannten Erkrankungen leidet: Infektionen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulcus (Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür), Glaukom, Katarakt oder bei familiär gehäuft aufgetretenem Diabetes oder Glaukom oder unter anderen Bedingungen, bei denen Glukokortikosteroide unerwünschte Wirkungen hervorrufen könnten.

Nach längerer oraler oder parenteraler Gabe von Kortikoiden mit hoher systemischer Wirksamkeit und anschließender Umstellung auf Entocort Kapseln kann die Funktion der Nebennierenrinde eingeschränkt sein. Eine Therapieumstellung ist daher langsam vorzunehmen. Die orale oder parenterale Kortikoiddosis darf nur schrittweise reduziert werden. Unter Umständen ist die Kontrolle des Plasmakortisolspiegels erforderlich.

Während der Umstellungsphase können bei einigen Patienten unspezifische Beschwerden wie Gelenk- und Muskelschmerzen auftreten. Wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte ein unzureichender Kortikoideffekt als Ursache in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall kann gelegentlich eine zeitweise Erhöhung der Dosis systemisch wirksamer Kortikoide erforderlich sein.

Bei der Umstellung von einer konventionellen systemischen Kortikoidtherapie mit hoher systemischer Wirksamkeit auf Entocort Kapseln können Begleiterkrankungen wie Allergien (allergische Hauterscheinungen, allergischer Schnupfen) wieder auftreten, die vorher durch die Wirkung der systemischen Steroidmedikation unterdrückt wurden.

Windpocken und Masern können unter der Behandlung mit Entocort Kapseln einen schwereren Verlauf nehmen. Werden Patienten mit Entocort Kapseln behandelt, die diese Erkrankungen noch nicht durchgemacht haben, ist besondere Vorsicht geboten, um eine Ansteckung zu vermeiden. Sollten sich diese Patienten angesteckt haben, kann eine Behandlung mit entsprechenden Immunglobulinen angezeigt sein. Falls Windpocken ausbrechen, sollte eine Behandlung mit einem Virostatikum in Betracht gezogen werden.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit Kortikoiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Behandlung überdacht werden. Der Nutzen der Kortikoidtherapie ist gegen das mögliche Risiko einer Wachstumsstörung sorgfältig abzuwägen. Es wurden keine Langzeitstudien mit Kindern, die mit Entocort Kapseln behandelt worden sind, durchgeführt. Da Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern nur begrenzt vorliegen, sollten Entocort Kapseln bei Kindern nicht angewendet werden.

Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Elimination von Kortikoiden. Dadurch kommt es unter der oralen Behandlung mit Budesonid, ähnlich wie unter der Behandlung mit anderen Glukokortikoiden, zu einer reduzierten Eliminationsrate und zu einer Zunahme der systemischen Verfügbarkeit. Auf mögliche systemische Wirkungen ist zu achten, deshalb sollen die Plasmakortisolwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Entocort Kapseln können die Reaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf Stress herabsetzen. Aus diesem Grund sollte z.B. bei Operationen oder ähnlichen Stresssituationen die gleichzeitige Gabe eines systemisch wirksamen Glukokortikoids erfolgen.

In-vivo-Untersuchungen haben gezeigt, dass die orale Verabreichung von Ketoconazol (das die CYP3A4-Aktivität in der Leber und der Darmschleimhaut hemmt) die systemische Verfügbarkeit von oralem Budesonid um ein Vielfaches erhöht (siehe auch 4.5). Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Ketoconazol und cobicistathaltiger 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 Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den entsprechenden Therapien so lang wie möglich sein. Eine Reduzierung der Budesonid-

Dosis sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Bei chronischer Einnahme von Entocort Kapseln in extrem hohen Dosen können systemische Kortikoidwirkungen wie Hyperkortizismus und eine Hemmung der Nebennierenfunktion auftreten.

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.

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

Die Anwendung von Entocort Kapseln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Frauen, die auch Östrogene oder orale Kontrazeptiva erhielten, sind erhöhte Plasmaspiegel und verstärkte Kortikoidwirkungen beobachtet worden. Ein niedrig dosiertes orales Kombinationskontrazeptivum, das die Plasmakonzentration von oralem Prednisolon mehr als verdoppelt, hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Plasmakonzentration von oralem Budesonid.

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol in der empfohlenen Dosierung bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von oralem Budesonid, während die gleichzeitige Gabe von Cimetidin einen leichten Effekt ausübte, der klinisch jedoch keine Bedeutung hat.

Der Metabolismus von Budesonid erfolgt in erster Linie über CYP3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Enzyms. Inhibitoren dieses Enzyms, z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Grapefruitsaft, Ciclosporin, Ethinylestradiol, Troleandomycin und HIV-Proteasehemmer, können daher die systemische Verfügbarkeit von Budesonid um ein Vielfaches erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination sollte vermieden werden, da keine Daten vorliegen auf die sich eine Dosierungsempfehlung stützen könnte. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den entsprechenden Therapien so lang wie möglich sein. Eine Reduzierung der Budesonid-Dosis sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

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

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

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

Entocort Kapseln enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Entocort Kapseln 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 eine nachteilige Wirkung ergaben, liegt die maximale Plasmakonzentration von Budesonid während einer Behandlung mit Entocort Kapseln vermutlich höher als nach inhalativ angewendetem Budesonid. In Tierstudien verursachte Budesonid, wie auch andere Glukokortikoide, Anomalien in der Entwicklung des Fetus (siehe auch Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz für den Menschen ist unklar. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor der Behandlung mit Entocort Kapseln eine mögliche Schwangerschaft ausschließen und während der Behandlung geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung treffen.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über (es liegen Daten zur Exkretion nach inhalativer Anwendung vor). Aufgrund der höheren Dosierung von Entocort Kapseln kann die Budesonid-Konzentration in der Muttermilch bis zu 10-mal höher sein als bei der inhalativen Anwendung von Budesonid. Bei Anwendung von therapeutischen Dosen von Entocort Kapseln sind jedoch nur geringe Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Die Entscheidung für das Stillen und Abstillen bzw. über einen Verzicht auf die Budesonid-Therapie muss sorgfältig gegen den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden.

Fertilität

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

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

Entocort Kapseln haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen wurden – gegliedert nach Organsystem – beobachtet:

Endokrine Erkrankungen

Häufig: cushingoide Eigenschaften
Sehr selten: Wachstumsverzögerung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verdauungsstörung (Dyspepsie)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Tremor, psychomotorische Hyperaktivität

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verhaltensänderungen wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen und Depressionen
Gelegentlich: Angstzustände
Selten: Aggression

Augenerkrankungen

Selten: Glaukom, grauer Star einschließlich subkapsulärer Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hautreaktionen (Urtikaria, Exantheme)
Selten: Ekchymose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Menstruationsstörungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem

Die meisten, der in dieser Fachinformation genannten Nebenwirkungen können auch

bei anderweitigen Behandlungen mit Glukokortikoiden auftreten.

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei der Gabe von Entocort Kapseln die Häufigkeit glukokortikoidassoziierter Nebenwirkungen niedriger ist (ca. um die Hälfte) als bei der oralen Gabe equipotenter Dosen von Prednisolon. Dennoch können Nebenwirkungen auftreten, die für systemische Glukokortikoide typisch sind, wie cushingoider Habitus, Wachstumsverzögerung, Blutdruckerhöhung, Erhöhung des Infektionsrisikos, verzögerte Wundheilung, verminderte Glucosetoleranz, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Störungen der Sexualhormonsekretion, Funktionsschwäche der Nebennierenrinde, Muskelschwäche, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Glaukom, psychische Störungen, Magengeschwür, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Erhöhung des Thromboserisikos. Diese Nebenwirkungen sind abhängig von Dosierung, Behandlungsdauer, gleichzeitiger oder vorausgegangener Kortikoid-Einnahme und individueller Empfindlichkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte über akute Vergiftungen und/oder Todesfälle nach einer Überdosierung von Glukokortikoiden sind selten. Klinisch relevante Symptome sind nach einer akuten Überdosierung von Entocort Kapseln, selbst nach sehr hohen Dosen, daher sehr selten. Im Falle einer akuten Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung besteht aus einer sofortigen Magenspülung oder Erbrechen und einer anschließenden unterstützenden und symptomatischen Therapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Lokale antientzündliche Wirkung

Budesonid ist ein Glukokortikoid mit hoher lokaler Kortikoidwirkung und besitzt eine antientzündliche, antiallergische, antiexsudative und antiödematöse Aktivität. Durch diese Eigenschaften werden folgende Wirkungen erreicht:

1. Hemmung der Bildung, Speicherung und Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und Makrophagen,
2. Abdichtung der epithelialen und endothelialen Membranen,
3. Abnahme der entzündlichen Erscheinungen (Ödem, zelluläre Infiltration).

Als spezifischer Wirkmechanismus von Budesonid wird die Induktion spezifischer Proteine wie z.B. Makrocortin diskutiert. Makrocortin greift durch Hemmung der Phospholipase A₂ in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und verhindert so die Bildung entzündungsauslösender Mediatoren, wie z.B. Leukotriene.

Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Budesonid unterliegt einem raschen und extensiven First-pass-Metabolismus in der Leber. Dabei entstehen Metaboliten mit einer nur noch geringen Glukokortikoidaktivität. Unter der Gabe von Entocort Kapseln kommt es deshalb zu einer geringeren Beeinflussung der morgendlichen Plasmakortisolwerte, der 24-Stunden-Plasmakortisolwerte und des 24-Stunden-Urinkortisols als unter der Gabe von Prednisolon oder anderen oral verabreichten Glukokortikoiden. ACTH-Tests haben gezeigt, dass Entocort Kapseln einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion haben als Prednisolon.

Knochenmineraldichte und Wachstum

In einer zweijährigen Studie wurde die Knochenmineraldichte von nicht mit Steroiden vorbehandelten Patienten während Behandlung mit Budesonid (Entocort Kapseln) bzw. Prednisolon untersucht. Hierbei führte die Behandlung mit Budesonid zu einer signifikant geringeren Verminderung der Knochenichte als die Behandlung mit Prednisolon.

Kinder und Jugendliche

Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Bei empfohlenen Dosen führt Entocort Kapseln gegenüber Prednisolon 20–40 mg täglich zu einem signifikant geringeren Effekt auf den morgendlichen Plasmakortisolwert, den 24-Stunden-Plasmakortisolspiegel (AUC 0–24) und auf den 24-Stunden-Kortisolwert im Urin. Die ACTH-Tests haben außerdem gezeigt, dass Entocort Kapseln, verglichen mit Prednisolon, einen signifikant geringeren Einfluss auf die Funktion der Nebenniere hat. Kinder mit Morbus Crohn haben eine etwas höhere systemische Exposition und Suppression des Kortisols als Erwachsene mit Morbus Crohn.

Es wurden keine Langzeitstudien mit Kindern, die mit Entocort Kapseln behandelt worden sind, durchgeführt. In einer Studie zur Ermittlung der Wirkung von Entocort Kapseln auf die Suppression des Kortisols, durchgeführt mit 8 Kindern (im Alter von 9–14 Jahren) und 6 Erwachsenen, führte die orale Gabe von 9 mg Entocort Kapseln über 7 Tage bei Kindern zu einer mittleren Suppression des Kortisols (± SD) von 64 % (± 18 %) bzw. bei Erwachsenen von 50 % (± 27 %) bezogen auf die Ausgangswerte. Es wurde über keine klinisch relevanten Befunde im Hinblick auf die Sicherheit berichtet (Studie 08-3044).

Eine Studie, die mit Kindern mit einer leichten bis mittelschweren Morbus-Crohn-Erkrankung (CDAI ≥ 200) durchgeführt wurde, verglich die Wirksamkeit von Entocort Kapseln in einer Dosis von 9 mg einmal täglich mit der von Prednisolon, angewendet in schrittweise reduzierten Dosen, be-

ginnend mit 1 mg/kg. 22 Patienten wurden mit Entocort Kapseln behandelt und 26 mit dem Referenzarzneimittel Prednisolon. Nach einer Behandlungszeit von 8 Wochen erreichten 70,8 % der mit Prednisolon behandelten Patienten den Endpunkt (CDAI ≤ 150) im Vergleich zu 54,5 % der mit Entocort Kapseln behandelten Probanden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,13). Im Laufe der Studie wurden bei 96 % der mit Prednisolon bzw. bei 91 % der mit Entocort Kapseln behandelten Patienten Nebenwirkungen beobachtet. Die Art dieser Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen ähnlich, allerdings war die Inzidenz von glukokortikoidüblichen Nebenwirkungen (wie z.B. Akne oder Mondgesicht) bei den Patienten, die mit Entocort Kapseln behandelt wurden, geringer (Studie SD-008-3037).

Studie D9422C0001 war eine offene, unkontrollierte Studie die dazu diente Entocort in 108 pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren) mit leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn des Ileums und/oder des Colon ascendens zu untersuchen. Die mittlere Behandlungsdauer mit Entocort betrug 58 Tage (Bereich: 5–90 Tage). Patienten wurden mit Entocort einmal täglich entsprechend ihres Körpergewichts behandelt. Patienten mit einem Gewicht ≤ 25 kg erhielten für 8 Wochen einmal täglich 6 mg und Patienten mit einem Gewicht > 25 kg erhielten für 8 Wochen einmal täglich 9 mg. Während der 8-wöchigen Behandlung verringerte sich der durchschnittliche (±SD) PCDAI-Score von 19,1 (± 10,1) auf 9,1 (± 8,5), was auf eine Verbesserung der Krankheitsaktivität hindeutet, mit einer Verbesserung des Durchschnittswertes (±SD) des IMPACT 3 Scores von 132,1 (± 18,8) auf 140,9 (± 16,9). Unerwünschte Ereignisse wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit und Schwere wie bei Erwachsenen beobachtet und standen meist in Zusammenhang mit Morbus Crohn, Pubertät und möglichen Glukokortikoiden zuzuordnenden Nebenwirkungen.

Studie D9422C00002 war eine offene, nicht vergleichende Studie die dazu diente Entocort 6 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie in 50 pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 5–17 Jahren) mit einer Diagnose von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn des Ileum und/oder des Colon ascendens, die in klinischer Remission (PCDAI ≤ 10) waren, zu untersuchen. Die Behandlung umfasste eine 12-wöchige Erhaltungstherapiephase mit einmal täglich 6 mg und eine 2-wöchige Ausschleichphase mit einmal täglich 3 mg. Die mittlere Behandlungsdauer mit Entocort betrug 98,5 Tage (Bereich: 11–135 Tage). Die meisten Patienten blieben in klinischer Remission, da keine wesentlichen Änderungen im durchschnittlichen PCDAI-Score oder IMPACT 3 Score zu sehen waren. Der gemittelte (±SD) PCDAI lag zu Beginn bei 4,85 (3,62) und nach 12-wöchiger Erhaltungstherapie mit Entocort 6 mg täglich bei 6,89 (8,08). Zum gleichen Zeitpunkt betrug der durchschnittliche IMPACT 3 Score 145,62 (12,43) bzw. 146,98 (15,48). Unerwünschte Ereignisse wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit und

Schwere wie bei Erwachsenen beobachtet und standen meist in Zusammenhang mit Morbus Crohn, Pubertät und möglichen Glukokortikoiden zuzuordnenden Nebenwirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von reinem, pulverisiertem Budesonid erfolgt die Resorption rasch und anscheinend vollständig. Nach der Einnahme von Entocort Kapseln wird der überwiegende Teil des resorbierten Arzneimittels im Ileum und im Colon ascendens resorbiert. Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn liegt die systemische Verfügbarkeit nach einer Einzeldosis zwischen 12 und 20%. Die entsprechenden Werte betragen bei gesunden Personen 9–12%.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Budesonid liegt bei 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt im Durchschnitt 85–90%. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration nach oraler Verabreichung von 9 mg Budesonid in Form von Entocort Kapseln beträgt 5–10 nmol/l und wird nach 3–5 Stunden erreicht.

Biotransformation

Budesonid wird in sehr hohem Maße (bis zu 90%) bei der ersten Leberpassage in Metaboliten mit geringer Glukokortikoidaktivität umgewandelt. Die Glukokortikoidaktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1% der Aktivität von Budesonid. Budesonid wird überwiegend über CYP3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Enzyms, metabolisiert.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Verabreichung klinisch relevanter Dosen ist die Pharmakokinetik von Budesonid proportional zur Dosis.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie, die die pharmakokinetischen Eigenschaften von Entocort Kapseln bei 8 Kindern (im Alter von 9–14 Jahren) mit 6 Erwachsenen verglich, führte die Gabe von Entocort Kapseln 9 mg über 7 Tage zu einer systemischen Exposition (AUC), die bei den Kindern um 17% höher war als bei den Erwachsenen. Dabei waren die Maximalkonzentrationen (C_{max}) bei den Kindern 50% höher als die bei den Erwachsenen (mittlere AUC \pm SD: bei Kindern 41,3 nmol/l \pm 21,2; bei Erwachsenen 35,0 nmol/l \pm 19,8. Mittlere C_{max} \pm SD: bei Kindern 5,99 nmol/l \pm 3,45; bei Erwachsenen 3,97 nmol/l \pm 2,11) (Studie 08-3044).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Glukokortikoide zeigen bei Reproduktionsstudien in Tierversuchen teratogene Aktivitäten (z. B. Gaumenspalte, Skelettanomalien). Die klinische Relevanz dieser Befunde ist bisher nicht geklärt. Budesonid zeigte bei Nagern die schon von anderen Glukokortikoiden bekannten Veränderungen; diese waren bei Budesonid oft weniger ausgeprägt als bei den mitvergleichenen bekannten topischen Kortikoiden.

Mutagenität

Die mutagenen Eigenschaften von Budesonid wurden in sechs unterschiedlichen Testmodellen überprüft. Budesonid zeigte in keinem dieser Tests mutagene oder klastogene Eigenschaften.

Kanzerogenität

In einer Kanzerogenitätsstudie wurde eine erhöhte Inzidenz von Gliomen im Gehirn männlicher Ratten gefunden, die in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden konnte. In dieser Studie unterschied sich die Inzidenz in den mit Verum behandelten Gruppen (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und in der Kontrollgruppe nicht.

Leberveränderungen (vornehmlich hepatozelluläre Neoplasmen), die sowohl in der ersten Kanzerogenitätsstudie als auch in der Wiederholungsstudie für Budesonid gefunden wurden, traten in gleichem Maße auch bei den Referenzglukokortikoiden auf. Diese Effekte sind höchstwahrscheinlich als Rezeptoreffekt zu interpretieren und stellen somit einen Klasseneffekt dar.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Polysorbat 80, Ethylcellulose, Tributylacetylcitrat (Ph.Eur.), Triethylcitrat, Dimeticon (1000 cSt), Talkum, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Saccharose, Maisstärke
Kapselhülle: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid, hochdisperses Siliciumdioxid, dickflüssiges Paraffin, Eisen(III)-oxid, Eisen(II,III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O
Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid, Schellack, Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tablettenbehältnis mit einem Schraubdeckel aus Polypropylen, der ein Trockenmittel enthält

Packungsgrößen:

20 [N1], 50 [N2], 100 [N3] Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
200 (10 \times 20) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Klinikpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Tel: +49 7623 96651 979
E-Mail: tpgmbh@tillotts.com

8. Zulassungsnummer

28247.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. April 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. Mai 2003

10. Stand der Information

August 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt