

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Entocord Kapseln

Wirkstoff: Budesonid

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkungen bezüglich der Indikation "Morbus Crohn" in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Topisches Glukokortikoid

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Eine Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Retardkapsel) enthält: Budesonid 3,0 mg

3.3 Sonstige Bestandteile

Polysorbat 80, Ethylcellulose, Tributyl(O-acetylcitrat), Triethylcitrat, Dimeticon, Talkum, Poly(methacrylsäure, methacrylat) (1:1), Saccharose, Maisstärke, Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen (II,III)-oxid (E 172).

4. Anwendungsgebiete

Schubtherapie zur Behandlung des Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).

5. Gegenanzeigen

Entocord Kapseln dürfen bei schweren lokalen Infektionen des Darms durch Bakterien, Viren oder Pilze sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile nicht eingenommen werden.

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.

Windpocken und Masern können unter der Behandlung mit Entocord Kapseln einen schwereren Verlauf nehmen. Sollten Patienten mit Entocord Kapseln behandelt werden, die diese Erkrankungen noch nicht durchgemacht haben und sich angesteckt haben, kann eine Behandlung mit entsprechenden Immunglobulinen angezeigt sein. Falls Windpocken ausbrechen, sollte eine Behandlung mit einem Virostatikum in Betracht gezogen werden.

Entocord Kapseln dürfen in der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, nur nach genauer Risiko/Nutzenanalyse angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor der Behandlung mit Entocord Kapseln eine mögliche Schwangerschaft ausschließen und während der Behandlung geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung treffen. Da nicht bekannt ist, in welchem Maße Budesonid in die Muttermilch übertritt, sollte während einer Behandlung mit Entocord Kapseln nicht gestillt werden.

Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern liegen nur begrenzt vor, deshalb sollten Entocord Kapseln bei Kindern nicht angewendet werden.

Hinweise:

Bei schweren Leberfunktionsstörungen kommt es unter der Behandlung mit Entocord Kapseln, 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.

Entocord Kapseln können die Ansprechbarkeit 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 bekanntlich die CYP3A-Aktivität in der Leber und der Darmschleimhaut hemmt, siehe auch Abschnitt 7 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“) die systemische Exposition gegenüber oralem Budesonid um ein Vielfaches erhöht. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol und Budesonid angezeigt ist, sollte beim Auftreten von Nebenwirkungen, die für systemisch wirksame Glukokortikoide typisch sind, eine Reduzierung der Budesoniddosis in Erwägung gezogen werden. Nach Aufnahme großer Mengen von Grapefruitsaft (der die CYP3A-Aktivität vorwiegend in der Darmschleimhaut hemmt) war die systemische Exposition gegenüber Budesonid nahezu verdoppelt. Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A 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 CYP3A nicht). Siehe auch Abschnitt 7 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“.

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

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich können Nebenwirkungen auftreten, die typisch sind für systemisch wirksame Glukokortikoide (cushingoide Eigenschaften und verringerte Wachstumsgeschwindigkeit). Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis, dem Behandlungszeitraum, einer gleichzeitig oder vorher durchgeführten Therapie mit anderen Glukokortikoiden und der individuellen Empfindlichkeit.

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei der Gabe von Entocord Kapseln die Frequenz glukokortikoidassoziierter Nebenwirkungen niedriger ist (ca. um die Hälfte) als bei der oralen Gabe äquipotenter Dosen von Prednisolon. Dennoch kann das Auftreten von Nebenwirkungen, die typisch sind für Glukokortikoide, nicht ausgeschlossen werden, wie Blutdruckanstieg, Herzklopfen, Erhöhung des Infektionsrisikos, verzögerte Wundheilung, verminderte Glukosetoleranz, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Störungen der Sexualhormonsekretion, Menstruationsstörungen, Funktionschwäche der Nebennierenrinde, Hautreaktionen wie Exantheme und Urtikaria, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Tremor, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Glaukom, Verschwommensehen, psychische Störungen, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Magenbeschwerden, Magengeschwür, Dyspepsie, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Erhöhung des Thromboserisikos.

Hinweis:

Bei der Umstellung von einer konventionellen systemischen Kortikoidtherapie zur Behandlung des Morbus Crohn auf Entocord Kapseln können Begleiterkrankungen wie Allergien (allergische Hauterscheinungen) wieder auftreten, die vorher durch die Wirkung der systemischen Steroidmedikation unterdrückt wurden.

Nach längerer oraler oder parenteraler Gabe von systemisch wirksamen Kortikoiden 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.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei Frauen, die auch Östrogene oder orale Kontrazeptiva einnahmen, sind erhöhte Plasmaspiegel und verstärkte Kortikoidwirkungen festgestellt 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. Die Hemmung des Metabolismus anderer Arzneimittel durch Budesonid via CYP3A4 ist unwahrscheinlich aufgrund der geringen Affinität von Budesonid zu diesem Enzym. Die Hemmung der Aktivität von CYP3A, z.B. durch Ketoconazol, Grapefruitsaft, Ciclosporin, Ethinylestradiol und Troleandomycin, kann jedoch die systemische Exposition gegenüber Budesonid erhöhen (siehe Abschnitt 5 „Gegenanzeigen/Hinweise“).

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es gilt folgende Dosierungsempfehlung:

Einmal täglich 3 Kapseln (entsprechend 9 mg Budesonid) einnehmen.

In der Regel wird der volle Wirkeffekt nach 2-4 Wochen erreicht.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln morgens vor dem Frühstück mit reichlich Flüssigkeit einnehmen. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden.

Die Dauer der Anwendung beträgt in der Regel 8 Wochen.

Entocord Kapseln sollen nicht abrupt abgesetzt werden, sondern über 10-14 Tage ausschleichend.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Berichte über akute Vergiftungen und/oder Todesfälle nach einer Überdosierung von Glukokortikoiden sind selten. Klinisch relevante Symptome sind nach einer akuten Überdosierung von Entocord Kapseln, auch nach exzessiver Einnahme, 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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung: A07E A06

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.

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 Entocord 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 Entocord Kapseln einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion haben als Prednisolon.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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, Triamcinolonacetamid) 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.

13.3 Pharmakokinetik

Resorption

Nach oraler Verabreichung von reinem, pulverisiertem Budesonid erfolgt die Resorption rasch und anscheinend vollständig. Nach der Einnahme von Entocord 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 Entocord 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 CYP3A, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Enzyms, metabolisiert.

Elimination

Die Elimination von Budesonid, verabreicht als Entocord 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

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

13.4 Bioverfügbarkeit

Nach oraler Gabe wird mit Budesonid eine gezielte lokale Wirkung an den entzündeten Darmabschnitten erreicht, da der größte Teil der eingenommenen Dosis ins Ileum und ins Colon ascendens gelangt. Die Dosis wird nahezu vollständig in

diesen Darmabschnitten resorbiert. Aufgrund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus (Abbau während der ersten Leberpassage) liegt die systemische Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden lediglich bei 9-12 %.

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 30°C lagern!

Vor Feuchtigkeit schützen! Behältnis mit im Verschluss fest eingebautem Trockenmittel stets wieder gut verschließen.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Retardkapsel)

Packungen mit 50 Kapseln

Packungen mit 100 Kapseln

18. Stand der Information

Januar 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0