

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entocort 2 mg - Klistiertabletten mit Dispersionsmittel

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält: 2,3 mg Budesonid

Das Volumen des zubereiteten Klistiers beträgt 115 ml. Da das in der Flasche zurückbleibende Volumen ca. 15 ml beträgt, ist die an den Patienten verabreichte Menge an Flüssigkeit ca. 100 ml und die Dosis annähernd 2 mg Budesonid.

Sonstige Bestandteile: Methyl-4-Hydroxybenzoat: 92 mg; Propyl- 4-Hydroxybenzoat: 23 mg;  
Lactose-Monohydrat: 1,3 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette und Lösung zur Herstellung einer Dispersion zur rektalen Anwendung

Jedes Entocort Klistier besteht aus:

- Hell-gelbe, runde, bikonvexe Tablette
- Klare, farblose Flüssigkeit
- Einzeln verpackte Rektalkanülen

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Colitis ulcerosa lokalisiert im Rectum, Sigmoid und absteigenden Colon.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur rektalen Anwendung

Das gebrauchsfähige Entocort Klistier beinhaltet mikronisiertes Budesonid in einer isotonen wässrigen Dispersion, die mit Hilfe einer Plastikflasche, die mit einer einzeln verpackten Rektalkanüle ausgerüstet ist, am Abend beim Zubettgehen verabreicht wird.

Detaillierte Anwendungshinweise sind jeder Packung beigelegt.

Die Zubereitung erfolgt durch den Patienten selbst knapp vor der Anwendung:

Die Tablette muss in die Flasche mit Dispersionsmittel gegeben und mindestens 15 Sekunden lang oder bis zum vollständigen Auflösen der Tablette geschüttelt werden. Die Zubereitung ist für den unmittelbaren Gebrauch bestimmt.

Erwachsene:

Einmal ein Klistier abends, zwei bis acht Wochen lang.

Die volle Wirkung wird für gewöhnlich innerhalb von 2-4 Wochen erreicht.

Ist nach 4 Wochen keine Besserung eingetreten, kann die Behandlungsdauer auf 8 Wochen verlängert werden, wobei endoskopische Kontrolluntersuchungen in Erwägung gezogen werden sollen.

### Kinder:

Die Erfahrung mit Entocort Klistier bei Kindern ist begrenzt, deshalb sollte es bei Kindern nicht angewendet werden.

### Ältere Menschen:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

## **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**

Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern liegen nur begrenzt vor, deshalb sollte Entocort Klistier bei Kindern nicht angewendet werden.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Infektionen oder in allen anderen Situationen, bei denen Glucocorticosteroide unerwünschte Wirkungen haben können,

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die von einer systemischen Glucocorticoidtherapie auf eine Therapie mit Entocort umgestellt werden. Bei diesen Patienten kann eine adrenale Suppression auftreten. Todesfälle, die auf Nebennierenrindeninsuffizienz zurückzuführen waren, wurden beobachtet.

Bei länger dauernder Behandlung sind regelmäßige Untersuchungen des Plasmacortisolspiegels und Blutzuckerkontrollen durchzuführen.

### 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, die unter oraler Glucocorticoidtherapie stehen:

Eine Reduzierung der oralen bzw. parenteralen Glucocorticoidtherapie und die Umstellung auf eine Therapie mit Entocort sollten erfolgen, wenn der Patient sich in einer stabilen Phase befindet. Eine hohe Dosis von Entocort 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 mit einer niedrigeren systemischen Tagesdosis auszukommen. Tritt innerhalb der ersten Monate nach Umstellung auf Entocort eine starke Belastung, wie z.B. eine schwere Infektion, Verletzung,

chirurgische Operation auf, sollte der Dosisbereich von Entocort voll ausgeschöpft werden. Wenn erforderlich kann eine zusätzliche orale Glucocorticoidmedikation erfolgen.

Bei der Umstellung von einer oralen Steroidtherapie auf Entocort 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 oralen Steroiddosis notwendig. Der Verdacht auf eine generell unzureichende Steroidwirkung liegt nahe, wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen auftreten sollten.

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.

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. 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 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 (welches 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. Die Dosierung des Klistiers und die Art der Anwendung machen jedoch eine längere Überdosierung unwahrscheinlich.

Entocort Klistier enthält Lactose, Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Patienten mit Überempfindlichkeit gegen diese Hilfsstoffe sollten Entocort nur mit Vorsicht anwenden. Aufgrund des Gehaltes an Laktose sollte Entocort Klistier bei Patienten mit kongenitaler Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption nicht angewendet werden.

#### **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 Kombinationsverhütungsmittel, 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.

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

Informationen über andere mögliche Wechselwirkungen mit Budesonid gibt es zurzeit nicht.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Verabreichung von Budesonid hat bei trächtigen Tieren wie mit anderen Glucocorticosteroiden zu anormalen fötalen Entwicklungen geführt. Die Bedeutung für den Menschen ist nicht erwiesen. Wie andere Arzneimittel erfordert die Verabreichung von Entocort Klistier 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 hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Entocort Klistier stehen können, sind:

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen , z.B. Flatulenz, Nausea, Diarrhoe

Gelegentlich: Aktivierung und Entstehung von Ulcus ventriculi oder duodeni

Selten: bei Prädisposition z.B. durch Alkoholismus Pankreatitis

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautreaktionen (Urtikaria, Exantheme)

Selten: Ekchymose

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf)

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Psychomotorische Hyperaktivität

#### Endokrine Erkrankungen

Selten: Anzeichen und Symptome systemischer Glucocorticosteroidwirkungen, einschließlich

Unterfunktion der Nebennieren

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Angioödeme

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depressionen

Gelegentlich: Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Angstzustände

Selten: Aggression

#### Augenerkrankungen

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

Die meisten, der in dieser Fachinformation genannten Nebenwirkungen können auch bei anderweitigen Behandlungen mit Glukokortikoiden auftreten.

In seltenen Fällen können bei rektal applizierten Corticosteroiden Zeichen und Symptome systemischer Wirkung der Corticosteroide, einschließlich Unterfunktion der Nebenniere auftreten, wahrscheinlich abhängig von der Dosierung, der Behandlungsdauer, gleichzeitiger und vorangegangener Einnahme von Corticosteroiden und individueller Empfindlichkeit.

Bisher nicht beobachtet wurden folgende unerwünschte Wirkungen, die bei ähnlichen Arzneimitteln bei systemischer Verabreichung aufgetreten sind und die bei länger dauernder systemischer Anwendung von Budesonid auch auftreten könnten:

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, Steroiddiabetes, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Osteoporose, Myopathie, Striae rubrae, Petechien, Steroidakne, Störungen der Sexualhormonsekretion (Menstruationsstörungen, Hirsutismus, Impotenz), Hypertonie, Erhöhung des Thromboserisikos, psychische Störungen, Wachstumsverzögerungen bei Kindern, katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (negative Stickstoffbilanz), bei Prädisposition durch chronischen Rheumatismus Vaskulitis, bei Colitis ulcerosa Perforationsgefahr.

#### **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:

## **Österreich**

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 von Entocort auch bei hohen Dosen kein klinisches Problem dar. Im Falle einer Überdosierung ist kein spezifisches Gegenmittel vorhanden. Falls irrtümlich hohe Dosen von Entocort Klistiertabletten oral eingenommen wurden, beinhaltet die Behandlung eine sofortige Magenspülung oder Einleitung von Erbrechen gefolgt von einer unterstützenden symptomatischen Therapie. Bei chronischer Anwendung exzessiver Dosen können systemische Corticosteroidwirkungen wie Hyperkortizismus und adrenale Suppression auftreten. Wenn solche Veränderungen auftreten, soll die Verabreichung von Entocort in Übereinstimmung mit anerkannten Verfahren, wie sie bei Abbruch einer oralen Steroidtherapie angewendet werden, abgebrochen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

Budesonid ist ein Glucocorticosteroid mit ausgeprägter entzündungshemmender Wirkung.

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Der exakte Mechanismus der Wirkung von Glucocorticosteroiden bei der Behandlung der Colitis ulcerosa ist nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich sind antientzündliche Wirkungen wie Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Hemmung der immunologischen Zellreaktion wichtig. Bei empfohlenen Dosen verursacht Entocort Klistier keine klinisch bedeutsamen Veränderungen, weder des basalen Plasmacortisolspiegels noch in der Antwort auf die Stimulierung mit ACTH. Die Wirkungen auf den morgendlichen Plasmacortisolspiegel und die Funktion des Nebennierenmarks sind signifikant geringer als mit Prednisolon Klistier 25 mg täglich.

#### Kinder und Jugendliche

Eine 4 Wochen andauernde, randomisierte, referenz-kontrollierte Parallelgruppen-Studie verglich die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Klistieren mit Glucocorticosteroiden bei 47 Kindern mit ulzerativer Colitis. 23 Kinder (im Alter von 7-15 Jahren) wurden randomisiert und mit Entocort Klistiertabletten und 24 Kinder (im Alter von 6-15 Jahren) mit Pred-Clyisma Klistier behandelt. Der primäre Endpunkt war Remission, definiert über eine endoskopische Verbesserung und die Abwesenheit von klinischen Symptomen der ulcerativen Colitis. Die Remissionsrate betrug nach 4 Wochen 50% in der Entocort-Gruppe und 71% in der Pred-Clyisma-Gruppe. Der Unterschied zeigte sich als statistisch nicht signifikant. Der primäre Endpunkt betreffend der Sicherheit war adrenale Suppression, definiert über Veränderungen im Plasma-Cortisol-Spiegel nach ACTH-Stimulation. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Prozentsatz der Patienten mit einer normalen adrenalen Funktion in der Woche 4 (Entocort 73%, Pred-Clyisma 33%).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Nach rektaler Verabreichung von Entocort Klistier an gesunde Probanden beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid ca. 15% (3 bis 50%). Wie für rektal verabreichte Substanzen mit ausgeprägtem First-pass-Metabolismus zu erwarten, ist die Variabilität größer als nach oraler Verabreichung. Das beruht auf individuellen Unterschieden der rektalen venösen Drainage zur Leber. Nach rektaler Verabreichung ist die Resorption von Budesonid rasch und im Wesentlichen innerhalb von 3 Stunden vollendet.

### Verteilung

Budesonid hat ein Verteilungsvolumen von ca. 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 85-90%. Die mittlere maximale Plasmakonzentration nach rektaler Verabreichung von 2 mg Budesonid ist 2-3 nmol/l (Bereich 1 - 9 nmol/l) und wird innerhalb von 1 1/2 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 Resorptionsrate 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 3, 9 und 15 mg oral verabreichtem Budesonid (Entocort - Kapseln) dosisproportional.

## 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

<u>Tablette</u>	<u>Dispersionsmittel:</u>
Lactose-Monohydrat	Natriumchlorid
Riboflavin-5-Natriumphosphat	Methyl-4-hydroxybenzoat
Crospovidon	Propyl-4-hydroxybenzoat
Siliziumdioxid	gereinigtes Wasser
Magnesiumstearat	

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

7 Tabletten in einem Blisterstreifen, 7 Kunststofffläschchen mit Dispersionsmittel zu je 115 ml und 7 einzeln verpackte Rektalkanülen  
Blisterstreifen : PA/Alu/PVC/Alu  
Fläschchen: PE

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden, Deutschland  
Tel. Nr.: +49 7623 96651-979  
E-Mail: [tpgmbh@tillotts.com](mailto:tpgmbh@tillotts.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-20720

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

Datum der Erteilung der Zulassung 7. Dezember 1994  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 9. Oktober 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2023

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

NR, Rezept- und apothekenpflichtig