

## Fachinformation

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Syntestan® 5,0 mg**

Tabletten

Wirkstoff: Cloprednol

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Syntestan® 5,0 mg enthält 5,0 mg Cloprednol.

Sonstige Bestandteile:

1 Tablette Syntestan® 5,0 mg enthält 168 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Die Tablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete:**

Cloprednol ist angezeigt:

- Bei aktiver rheumatischer Arthritis (chronische Polyarthritis) mit schwerer progredienter Verlaufsform, z.B. schnell destruierend verlaufende Formen und / oder mit extraartikulären Manifestationen.
- Zur Dauertherapie des schweren persistierenden Asthma bronchiale (Stufe 4 des Stufenschemas) sowie zur intermittierenden Therapie der akuten Asthmaexazerbation.

Hinweis:

Die Dauertherapie des schweren persistierenden Asthma bronchiale sollte in Kombination mit anderen Medikamenten wie z.B. inhalativen Glucocorticosteroiden, langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Theophyllin durchgeführt werden. Im akuten Anfall sollten kurzwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika angewendet werden.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

5,0 mg Cloprednol sind therapeutisch äquivalent zu 10,0 mg Prednisolon (siehe Abschnitt 5.1). In Anlehnung an empfohlene Prednisolon-Dosen können für Syntestan<sup>®</sup> 5,0 mg unter Berücksichtigung der indikationsspezifischen Wirkungsäquivalente Anhaltspunkte für die individuelle Dosierung abgeleitet werden. Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen. Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis (im Allgemeinen zwischen 2,5 und 5,0 mg Cloprednol täglich) reduziert werden. Speziell

bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/ oder extraartikuläre Manifestationen:

Initial 10 – 25 mg Cloprednol täglich, dann langsame Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis von 2,5 – 5,0 mg täglich. Bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis wird eine Dosierung von 250 – 500 mg Prednisolonäquivalent im Rahmen einer intravenösen Puls-Therapie empfohlen.

Asthma bronchiale:

Dauertherapie des schweren persistierenden Asthma bronchiale:

Initial 0,25 – 1,0 mg/ kg/ KG Cloprednol täglich für 3 – 10 Tage, bei Verschlechterung bis zu maximal 14 Tagen. Danach Dosisreduktion bis zur niedrigsten noch effektiven Dosis.

Akute Asthmaexazerbation:

Cloprednol kann bei leichten bis mittelschweren Exazerbationen in einer Dosis von 10 – 25 mg pro Tag in Abhängigkeit vom Schweregrad der Exazerbation für 5 – 10 Tage gegeben werden. Haben sich in diesem Zeitraum die Symptome und die Lungenfunktionsparameter deutlich gebessert, kann die Therapie ausgeschlichen oder unmittelbar abgesetzt werden.

Bei schweren Exazerbationen wird eine intravenöse Applikation von 50 – 100 mg Prednisolonäquivalent empfohlen.

Im Allgemeinen wird die gesamte Tagesdosis frühmorgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr eingenommen (zirkadiane Therapie). Hohe Tagesdosen können in Abhängigkeit

von der Erkrankung jedoch auch auf 2 – 4, mittlere Tagesdosen auf 2 – 3 Einzelgaben verteilt werden.

#### Kinder (bis 11 Jahre):

Die Behandlung von Kindern mit oralen Glucocorticoiden sollte sich auf die Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen beschränken.

Initial sollten bei mittelschweren bis schweren Exazerbationen 0,5 – 1,0 mg/ kg/ KG verabreicht werden. Als Erhaltungstherapie sollten 0,5 – 1,0 mg/ kg/ KG bis zu einer Maximaldosis von 15 mg Cloprednol/ Tag (Kinder von 0 – 4 Jahren) bzw. 30 mg Cloprednol/ Tag (Kinder 5 – 11 Jahren) verabreicht werden. Bei Erbrechen sollte die orale Gabe wiederholt oder der Übergang zur intravenösen Applikation erwogen werden. Eine Behandlungsdauer von 3 Tagen ist üblicherweise ausreichend.

Die systemische Glucocorticoidgabe sollte bei Säuglingen und Kleinkindern mit mittelschweren bis schweren Asthmaexazerbationen früh erwogen werden.

Die orale Applikation ist bis zu 3 Tagen in einer verlaufsorientierten Dosis die bevorzugte Darreichungsform.

Nach Eintritt der klinisch erwünschten Wirkung und in Abhängigkeit von der Grunderkrankung wird mit der Dosisreduktion begonnen. Bei Verteilung der Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen wird zunächst die abendliche Dosis, dann die etwaige Mittagsdosis reduziert.

Die Dosis wird zunächst in etwas größeren Schritten, ab ca. 12,5 mg/ d in kleineren Stufen reduziert.

Die klinische Situation entscheidet über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

Hohe und höchste Dosen, die über wenige Tage gegeben wurden, können in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und dem klinischen Ansprechen ohne Ausschleichen abgesetzt werden.

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Bei der Pharmakotherapie mit Cloprednol ist zu prüfen, ob eine alternierende Gabe des Arzneimittels möglich ist. In Abhängigkeit von der zu behandelnden Grunderkrankung wird, sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, die Dosis bis zur erforderlich erachteten Erhaltungsdosis reduziert oder beendet, gegebenenfalls unter Kontrolle des adrenalen Regelkreises.

Bei Hypothyreose, bei schwerer Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Cloprednol steht in Form von Tabletten zu 2,5 und 5 mg zur Verfügung.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Syntestan<sup>®</sup> 5,0 mg ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Cloprednol oder einen der sonstigen Bestandteile.

Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikation.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Pharmakotherapie mit Syntestan® 5,0 mg sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis,
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen,
- systemische Mykosen und Parasitosen (z.B. Nematoden)
- Poliomyelitis,
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung,
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.

Zusätzlich sollte eine Pharmakotherapie mit Syntestan® 5,0 mg nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera,
- schwerer Osteoporose,
- Hypertonie,
- schwerem Diabetes mellitus,
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch),
- Eng- und Weitwinkelglaukom,
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Syntestan® 5,0 mg nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Während der Anwendung von Syntestan® 5,0 mg ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Syntestan® 5,0 mg ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Patienten mit Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.

Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glucocorticoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei Syntestan-Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Die Behandlung mit Syntestan® 5,0 mg kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

Eine langdauernde Anwendung auch geringer Mengen von Syntestan® 5,0 mg führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko auch durch solche Mikroorganismen, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Infektionen).

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Corticoide beeinträchtigt werden kann.

Bei einer langdauernden Therapie mit Syntestan® 5,0 mg sind regelmäßig Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt, bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung mit Syntestan® 5,0 mg zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt etc.) kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Corticoid-Ausweis ausgestellt werden.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuss sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

### 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.

Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe ist an folgende Risiken zu denken:

Exacerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z.B. während Infektionen, nach Unfällen, bei verstärkter körperlicher Belastung), Cortison-Entzugssyndrom. Die Reduktion sollte deswegen stufenweise erfolgen. Sollten dennoch Symptome einer NNR-Insuffizienz auftreten, so ist die Dosis erneut zu erhöhen.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese während einer Behandlung mit Syntestan<sup>®</sup> 5,0 mg Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollten gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

Die Anwendung von Syntestan® 5,0 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Syntestan® 5,0 mg enthält Lactose (168 mg). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Syntestan® 5,0 mg nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Herzglykoside:

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

##### Saluretika/ Laxantien:

Die Kaliumausscheidung wird verstärkt.

##### Antidiabetika:

Die blutzuckersenkende Wirkung wird vermindert.

##### Cumarin-Derivate:

Die Antikoaganzienwirkung wird abgeschwächt.

##### Nichtsteroidale Antiphlogistika/ Antirheumatika, Salicylate und Indometacin:

Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht.

##### Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien:

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

##### Atropin, andere Anticholinergika:

Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Syntestan® 5,0 mg sind möglich.

Praziquantel:

Durch Corticosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Somatropin:

Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.

Protirelin:

Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Östrogene (z.B. Ovulationshemmer):

Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.

Antacida:

Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Cloprednol kommen.

Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate und Primidon:

Die Corticoidwirkung wird vermindert.

Ciclosporin:

Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht. Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

ACE-Hemmstoffe:

Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/ Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Cloprednol führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich macht.

##### Stillzeit

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Während der Therapie mit Syntestan® 5,0 mg kann es zu Veränderungen der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, kommen. Gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )

Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie.

### Erkrankungen des Nervensystems:

Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.

### Augenerkrankungen:

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge.

Häufigkeit nicht bekannt: Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Arzneimittelexanthem.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.

### Endokrine Erkrankungen:

Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (unregelmäßige Menstruation bis hin zur Amenorrhoe, Impotenz).

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gewichtszunahme, Störungen des Fettstoffwechsels (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie), Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen).

### Gefäßkrankungen:

Blutdruckerhöhung, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).

### Erkrankungen des Immunsystems:

Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

### Psychiatrische Erkrankungen:

Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitssteigerung, Psychosen, Schlafstörungen.

### Hinweis:

Bei zur rascher Dosisreduktion nach langdauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### a) Symptome

Akute Intoxikationen mit Cloprednol sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.

### b) Therapie

Die Therapie erfolgt symptomorientiert.

Beim Auftreten von Symptomen einer Corticoid-Überdosierung ist eine ausschleichende Dosisreduktion vorzunehmen. Kein plötzlicher Behandlungsabbruch!

Der Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie die Nieren-, Leber- und Herzkreislauf-funktion sind zu überwachen.

Ein spezifisches Antidot für Cloprednol ist nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoid, systemisch

ATC-Code: H02AB14

Syntestan<sup>®</sup> 5,0 mg Tabletten enthalten 5,0 mg des Wirkstoffes Cloprednol. Cloprednol ist ein systemisch wirkendes, chloriertes Glucocorticoid mit antiallergischen, antiphlogistischen und immunsuppressiven Eigenschaften. Daneben kommen die Glucocorticoid-typischen Stoffwechseleffekte wie Gluconeogenese, Hyperglykämie und Eiweißkatabolie zum Tragen. Bei Asthma bronchiale unterdrückt Cloprednol das entzündliche Ödem der Bronchialschleimhaut, hemmt die Bronchokonstriktion, reduziert die bronchiale Schleimproduktion und dämpft die bronchiale Hyperreagibilität. Die Wirkung bronchialerweiternder Beta-Sympathomimetika wird verstärkt (permissiver Effekt).

Die immunhemmende Wirkung beruht vermutlich in erster Linie auf einem antiproliferativen Effekt auf den zellulären Teil des Immunsystems.

In präklinischen Studien erwies sich Cloprednol als ausgeprägt antiphlogistisch und thymolytisch wirksam. Beim Cotton-Pellet-induzierten Granulom an der adrenaletomierten Ratte war die antiproliferative Wirkung von Cloprednol 17fach stärker als die von Cortisol und 4fach stärker als die von Prednisolon. Beim Carrageenin-induzierten Pfotenödem der Ratte erwies sich die antiexsudative Wirkung von Cloprednol als 25fach stärker verglichen mit Cortisol. Die thymolytische Wirkung von Cloprednol war bei adrenaletomierten Ratten 17fach stärker als die von Cortisol und 4fach stärker als die von Prednisolon.

Beim Menschen ergaben Untersuchungen zum Eosinopenie-induzierenden Effekt, dass Cloprednol die zweifache relative Potenz im Vergleich zu Prednisolon besitzt.

Cloprednol besitzt eine etwa 8fach stärkere glucocorticoide Wirkung als das körpereigene Cortisol. Im Vergleich zu Cortisol besitzt Cloprednol jedoch keine relevante mineralocorticoide Wirkung.

Wie alle Glucocorticoide diffundiert Cloprednol durch Zellmembranen und bindet an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein. Über den Hormon-Rezeptor-Komplex wird die Biosynthese von spezifischen Mediatorproteinen induziert, welche die Glucocorticoid-typischen Wirkungen vermitteln. Dies hat zur Folge, dass die volle Wirkung erst mit einigen Stunden Verzögerung eintritt. Die Wirkung einer Einzeldosis kann länger als einen Tag anhalten (mittellange Wirkdauer).

Die besonders im Rahmen einer systemischen Therapie zu beobachtenden Nebenwirkungen der Glucocorticoide sind als übersteigerte Hormonwirkungen anzusehen und entsprechen qualitativ zum größten Teil den Symptomen des endogenen Cushing-Syndroms.

In klinischen Untersuchungen wurde die Wirksamkeit von Cloprednol im Vergleich zu herkömmlichen Glucocorticoiden ermittelt.

Die Äquivalenztabelle ermöglicht die *Umrechnung von Dosierungen* herkömmlicher Corticoide *in therapeutisch vergleichbare Dosen* von Cloprednol (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: Äquivalenztabelle*

Herkömmliches Corticoid	Cloprednol	Cloprednol	Cloprednol
	2,5 mg	5 mg	10 mg
Cortison	25 mg	50 mg	100 mg
Hydrocortison	20 mg	40 mg	80 mg
Prednyliden	6 mg	12 mg	24 mg
Fluocortolon	5 mg	10 mg	20 mg
Prednison	5 mg	10 mg	20 mg
Prednisolon	5 mg	10 mg	20 mg
Methylprednisolon	4 mg	8 mg	16 mg
Triamcinolon	4 mg	8 mg	16 mg
Paramethason	2 mg	4 mg	8 mg
Dexamethason	0,75 mg	1,5 mg	3 mg
Betamethason	0,6 mg	1,2 mg	2,4 mg

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Cloprednol rasch und vollständig absorbiert, wie aus einer Vergleichsstudie mit der intravenösen Applikation hervorgeht:

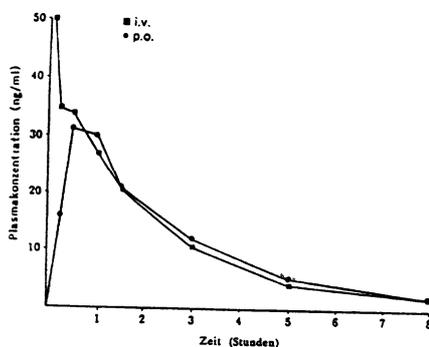


Abb. 1: Plasmaspiegel (ng/ml) bei gesunden Erwachsenen nach intravenöser und oraler Applikation von 2 mg Cloprednol

Nach der oralen Gabe konnte keine Degradation der Substanz im Magen oder ein First-Pass-Metabolismus nachgewiesen werden.

Die Absorptionshalbwertszeit beträgt 20 - 30 Minuten.

Der Plasmaspitzenpegel wird in 50 - 60 Minuten erreicht. Er beträgt nach oraler Gabe von 2 mg Cloprednol etwa 30 ng/ml und nach oraler Gabe von 12,5 mg Cloprednol etwa 200 ng/ml (siehe Abb. 1 und Abb. 2). Das Verteilungsvolumen liegt bei 0,7 l/kg.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 1,7 - 2,1 Stunden; 16 - 24 Stunden nach einer Gabe von 12,5 mg Cloprednol sind der Wirkstoff und seine Metaboliten im Plasma nicht mehr nachweisbar.

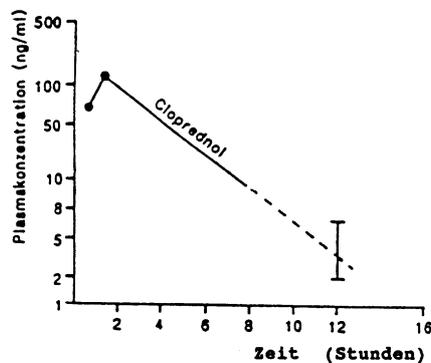
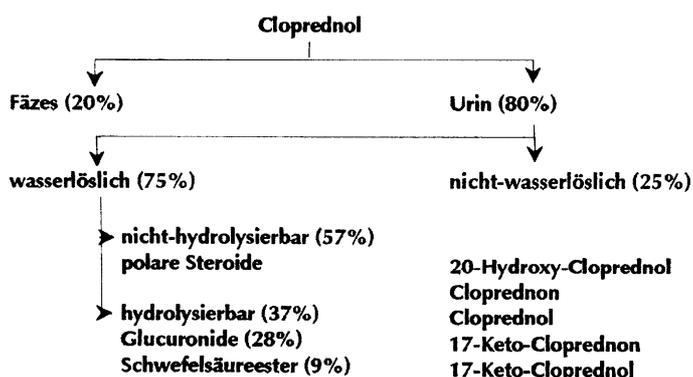


Abb. 2: Plasmaspiegel (ng/ml) nach einmaliger Gabe von 12,5 mg Cloprednol

Radioisotopen-Untersuchungen haben gezeigt, dass beim Menschen Cloprednol zu ca. 20 % über die Fäzes und ca. 80 % über den Urin ausgeschieden wird (siehe Abb. 3). Diese Ergebnisse stimmen für die orale und intravenöse Applikationsform überein. Die Ausscheidung erfolgt mit monoexponentieller Kinetik, wobei die Plasmaclearance 0,3 l/kg•h beträgt. Die im Urin auffindbaren Metaboliten sind zu 3/4 wasserlöslich (biologische Konjugate). Hauptsächliche Vertreter der nicht-wasserlöslichen Metaboliten sind 20-Hydroxy-Cloprednol und Cloprednon (siehe Abb. 3).



*Abb. 3: Metabolismus und Ausscheidung von Cloprednol beim Menschen*

Wie Cortisol und Prednisolon wird auch Cloprednol an Plasmaglobulin und -albumin gebunden. Dabei besitzt es eine starke Affinität zu dem Corticosteroid-bindenden Globulin und nur eine geringe Affinität zu Albumin.

Praktisch bedeutet dies, dass bei einer Cloprednol-Plasmakonzentration von 100 ng/ml eine 67%ige, bei 3 ng/ml eine 84%ige Plasmaproteinbindung vorliegt.

Die Plasmaeiweißbindung von Cloprednol wird durch die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika, wie z.B. Naproxen, Acetylsalicylsäure, Indometacin, nicht beeinflusst, da diese nur eine geringe Affinität zum Corticosteroid-bindenden Globulin besitzen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Syntestan<sup>®</sup> 5,0 mg beträgt 100 %.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besonderen Empfindlichkeiten ergeben (siehe Punkt 4.9 „Überdosierung“)

#### Subchronische/chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies zeigten dosisabhängig Symptome einer Glucocorticoidüberdosierung.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Untersuchungen mit Cloprednol an Mikroorganismen und am Knochenmark der Ratte ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

#### Reproduktionstoxizität

Glucocorticoide zeigen bei Reproduktionsstudien in Tierversuchen teratogene Aktivität (z.B. Gaumenspalten, skelettale Anomalien) (siehe auch Abschnitt 4.6). In Untersuchungen mit Cloprednol an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden diese

Glucocorticoid-typischen teratologischen Effekte bestätigt. Die klinische Relevanz dieser Eigenschaften ist bisher nicht geklärt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Lactose-Monohydrat; Maisstärke; Povidon K 30; Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Originalpackung mit 20 Tabletten N1

Originalpackung mit 50 Tabletten N2

Originalpackung mit 100 Tabletten N3

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

ITALIEN

Telefon: 0039 0382 422008

Telefax: 0039 0382 525845

E-mail: [servizioclienti@teofarma.it](mailto:servizioclienti@teofarma.it)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

986.01.00

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

01.1981/ 01.06.2001

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2017

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig