

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entocort 2 mg tabletti ja liuotin peräruiskesuspensiota varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 2,3 mg budesonidia.

Valmiin Entocort-peräruiskesuspension määrä on 115 ml, joka sisältää budesonidia 0,02 mg/ml. Koska ylijäämä on noin 15 ml, potilaan saama lääkeannos on noin 2 mg budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti ja liuotin peräruiskesuspensiota varten.

*Valmisteen kuvaus*

*Tabletti:* kellertävä, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti. Solubletin halkaisija on 9 mm ja paino noin 0,3 g.

*Liuotin:* kirkas, väritön neste.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Haavainen koliitti peräsuolella, paksusuolen loppuosassa ja laskevassa paksusuolella. Proktiitti.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset*

Yksi Entocort-peräruiskesuspensio iltaisin ennen nukkumaan menoa neljän viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2–4 viikon kuluessa. Jos potilaan oireet eivät ole lievittyneet 4 viikon hoidon aikana, voidaan hoitajaksoa pidentää 8 viikoksi.

Annosteltaessa potilaan tulee olla vasemmalla kyljellä ja sen jälkeen pysyä vatsallaan makuulla 5 minuuttia. Liuosta tulisi pidättää peräsuolella mahdollisimman pitkään, mieluiten yön yli.

*Pediatriset potilaat*

Entocort-peräruiskesuspension käytöstä lapsille on vain vähän kokemuksia.

*Vanhukset*

Annostus kuten aikuisille.

*Ohjeet Entocort-peräruiskesuspension oikealle käytölle*

Entocort-peräruiskesuspensio on yhdistelmävalmiste, joka sisältää liukenevan tabletin ja liuotinpullon.

*Huom. On tärkeää ohjeistaa valmisteen käyttö potilaalle*

- Pakkausselosteen lukeminen huolellisesti. Pakkausseloste on jokaisessa lääkepakkauksessa.
- Peräruiskeen valmistus juuri ennen käyttöä laittamalla tabletti pulloon ja ravistamalla sen jälkeen pulloa voimakkaasti vähintään 15 sekunnin ajan tai kunnes tabletti on kokonaan liuennut.
- Annostelu illalla ennen nukkumaanmenoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemisille kortikosteroideille tyypillisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä. Mahdollinen systeeminen vaikutus on glaukooma.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jokin infektio tai muu sairaus, jossa kortikosteroidit saattavat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava siirryttäessä enemmän systeemisiä vaikutuksia omaavasta glukokortikosteroidihoidosta Entocort-hoitoon. Tällaisilla potilailla saattaa olla lisämunuaisen kuorikerroksen suppressio. Siksi näillä potilailla tulee seurata lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa ja heidän systeemistä steroidilääkitystään tulee vähentää varovasti.

Joillakin potilailla esiintyy epämääräistä pahanolon tunnetta siirtymisvaiheen aikana, esim. lihaskivut ja nivelsärky. Yleistä glukokortikosteroidin vajausta on syytä epäillä, tosin harvoissa tapauksissa, jos seuraavia oireita ilmaantuu: väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Joskus näissä tapauksissa tulee väliaikaisesti nostaa systeemisen glukokortikosteroidin annosta.

Korvattaessa enemmän systeemisiä vaikutuksia omaava glukokortikosteroidi Entocort-hoidolla, paljastuu joskus allergioita, kuten riniittia ja ihottumaa, jotka sitä ennen pysyivät kurissa systeemisellä glukokortikosteroidilla.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa kortikosteroidien eliminaatioon ja pienentää eliminaationopeutta ja lisää systeemistä altistusta. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset on hyvä tiedostaa. Kuitenkin budesonidin intravenoosi farmakokinetiikka on samanlainen kirroosipotilailla kuin terveillä henkilöillä. Maksan vajaatoiminta hidasti oraalisesti nautitun budesonidin farmakokinetiikkaa, jolloin budesonidin systeeminen hyväksikäytettävyys nousi.

Oraalisesti otettu ketokonatsoli (tunnettu CYP3A4-aktiivisuuden inhibiittori maksassa sekä suolen limakalvolla, ks. myös kohta 4.5) aiheutti useaa kertaluokkaa suuremman systeemisen altistumisen budesonidille. Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja budesonidin annoksen pienentämistä voidaan myös harkita (ks. myös kohta 4.5).

Kun Entocort-peräruiskesuspensiota käytetään säännöllisesti suurina annoksina, systeemisiä glukokortikosteroidivaikutuksia, kuten hyperkortisismia ja lisämunuaisen suppressiota, saattaa esiintyä. Kuitenkin, sekä lääkekuuro – peräruiskesuspensio – että antotapa tekevät pitkäaikaisesta yliannostuksesta epätodennäköisen.

#### Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Entocort-peräruiske sisältää laktoosia sekä metyyliiparahydroksibentsoaattia (E 218) ja propyyliiparahydroksibentsoaattia (E 216), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Huolellisuutta tulee noudattaa hoidettaessa näille aineille yliherkkiä potilaita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kortikosteroidien kohonneita pitoisuuksia plasmassa ja vaikutuksen voimistumista on havaittunaisilla, jotka käyttävät estrogeenejä tai hormonaalista ehkäisyä, mutta budesonidin ja pieniannoksisen oraalisen yhdistelmäehkäisytabletin samanaikaisessa käytössä ei ole huomattu tällaista vaikutusta. Pieniannoksiset oraaliset yhdistelmäehkäisytabletit kuitenkin kaksinkertaistivat oraalisesti otetun prednisolonin pitoisuuden plasmassa.

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Tämän entsyymiin estäjät, esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteasiin estäjät, voivat lisätä systeemistä altistusta budesonidille moninkertaisesti, ks. kohta 4.4. Yhdistelmää tulee välttää, koska annossuosituksia tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos se ei ole mahdollista, hoitojen antovälin tulee olla mahdollisimman pitkä ja budesonidin annoksen pienentämistä voidaan myös harkita.

Budesonidin affiniteetti tähän entsyymiin on heikko, joten muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden metabolian estyminen budesonidin vaikutuksesta on epätodennäköistä.

Samanaikainen käyttö CYP3A4-indusorien (esim. karbamatsepiini) kanssa todennäköisesti vähentää altistumista budesonidille ja siksi annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

Lisämunuaisten suppressio on mahdollinen, joten aivolisäkkeen vajaatoiminnan toteamiseen käytettävässä ACTH-stimulaatiokokeessa voidaan saada vääriä tuloksia (matalia arvoja).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Tiineinä oleville eläimille suoritetuissa kokeissa budesonidin, kuten muidenkin glukokortikosteroidien, on todettu aiheuttavan epämuodostumia sikiöille. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei ole osoitettu. Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei näytä olevan merkitystä ihmiselle. Budesonidia, kuten muitakin lääkevalmisteita raskauden aikana käytettäessä, tulee äidin saamaa hyötyä verrata lapseen kohdistuviin riskeihin.

Budesonidi erittyy äidinmaitoon. Inhaloitavalla budesonidilla saadun tiedon perusteella voidaan kuitenkin olettaa lapsen altistumisen jäävän vähäiseksi käytettäessä terapeuttisia annoksia Entocortia.

Astmaa sairastavien imettävien äitien ylläpitohoito inhaloidulla budesonidilla (200 tai 400 mikrog kahdesti vuorokaudessa) aiheuttaa merkityksettömää budesonidin systeemistä altistusta imetettävälle lapsille.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa lasten vuorokausiannoksen arvioitiin olevan 0,3 % äidin vuorokausiannoksesta molemmilla annostasoilla ja lapsilla keskimääräisen pitoisuuden plasmassa arvioitiin olevan 1/600 äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista, olettaen että hyötyosuus lapsilla suun kautta on täydellistä. Budesonidin pitoisuudet lasten plasmanäytteissä eivät olleet mitattavissa.

Inhaloidusta budesonidista saatujen tietojen perusteella ja koska budesonidilla on lineaariset farmakokineettiset ominaisuudet, imetettävän lapsen altistumisen oletetaan olevan vähäistä, kun budesonidia annetaan terapeuttisina annoksina ja terapeuttisin annosvälein nenään, inhaloituna, suun kautta tai rektaalisesti.

Nämä tulokset tukevat oraalisen ja rektaalisen budesonidin käytön jatkamista imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Entocort-peräruiskesuspensio ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:  
 hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Esiintyvyys	Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Yleinen	Ruoansulatuselimistö	Maha-suolikanavan häiriöt, esim. ilmavaivat, ripuli, pahoinvointi
	Iho ja ihonalainen kudος	Ihoreaktiot (nokkosihottuma, eksanteema)
	Psyykkiset häiriöt	Masennus
Melko harvinainen	Hermosto	Psykomotorinen yliaktiivisuus
	Psyykkiset häiriöt	Agitaatio, unettomuus, ahdistuneisuus
Harvinainen	Umpieritys	Systeemisten glukokortikosteroidivaikutusten merkit tai oireet, mukaan lukien lisämunuaisten vajaatoiminta
	Psyykkiset häiriöt	Aggressiivisuus
	Silmät	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4), kaihi, mukaan lukien subkapsulaarinen kaihi, glaukooma
	Iho ja ihonalainen kudος	Mustelma
Hyvin harvinainen	Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio

Useimpia tässä valmisteyhteenvedossa mainituista haittavaikutuksista on odotettavissa myös käytettäessä muita glukokortikoideja.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Harvoissa tapauksissa systeemisten kortikosteroidivaikutusten merkkejä tai oireita, mukaan lukien lisämunuaisten vajaatoiminta, saattaa esiintyä rektaalaisesti annettavilla kortikosteroideilla, luultavasti riippuen annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aiemmasta kortikosteroidikäytöstä sekä yksilöllisestä herkkydestä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kortikosteroidien yliannostuksesta johtuvat akuutit myrkytykset tai niistä johtuvat kuolemantapaukset ovat harvinaisia. Akuutti yliannostus Entocort-peräruisikesuspensiolla suurillakaan annoksilla ei ole kliinisesti merkittävä. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla. Jos potilas on vahingossa ottanut suun kautta suuria annoksia liuotettavia tabletteja, on hoitona elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito. Lääkehiiltä ja mahahuuhtelua käytetään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: suolistotulehdusten lääkkeet, ATC-koodi: A07E A06

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on voimakas paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus. Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismia haavaisen koliitin hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto, ovat luultavasti merkitseviä.

Suosittelulla annoksilla, Entocort-peräruiske-suspensio ei aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia normaaliin kortisolitasoon plasmassa eikä vasteessa ACTH-stimulaatioon. Vaikutukset kortisoliin plasmassa ja lisämunaisten toimintaan aamulla ovat huomattavasti pienemmät verrattuna päivittäiseen 25 mg:n prednisoloni-peräruiskeeseen.

#### *Pediatriset potilaat*

4 viikon pituisessa yksöissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa rinnakkaisryhmä-tutkimuksessa vertailtiin glukokortikoidiperäruiskeiden kliinistä tehoa ja turvallisuutta 47 lapsella, joilla oli haavainen paksusuolitulehdus. 23 lasta (ikä 7–15 v) satunnaistettiin saamaan Entocort-peräruiskeita ja 24 lasta (ikä 6–15 v) Pred-Clysmä-peräruiskeita. Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli remissio, joka määriteltiin endoskopialöydösten kohentumisena ja haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten oireiden häviämisenä. 4 viikon kuluttua remissioprosentti oli Entocort-ryhmässä 50 % ja Pred-Clysmä-ryhmässä 71 %. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Ensisijaisena turvallisuuden päätemuuttujana tutkittiin lisämunaistoiminnan suppressiota, jonka määrittelyperusteena käytettiin plasman kortisolipitoisuuksien muutoksia ACTH-stimulaation jälkeen. Lisämunaistoiminnaltaan normaaliin potilaiden prosentiosuudessa oli tilastollisesti merkitsevä ero viikolla 4 (Entocort 73 %, Pred-Clysmä 33 %).

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### *Imeytyminen*

Oraalisesti annetun budesonidin systeeminen hyväksikäytettävyys on noin 10 %. Rektaalisesti annetun budesonidin systeeminen hyväksikäytettävyys terveillä vapaaehtoisilla on noin 15 % (vaihdellen 3–50 %). Kuten tiedetään, rektaalisesti annettujen lääkkeiden ensikierron metabolia on laaja, hyväksikäytettävyys vaihtelee enemmän kuin oraalisesti annettaessa. Tämä johtuu yksilöllisistä imeytymisestä sekä siitä kuinka paljon budesonidia kulkeutuu peräsuolen laskimoita pitkin maksan ohi. Rektaalisen annon jälkeen budesonidin imeytyminen on nopeaa ja tapahtuu pääasiassa 3 tunnin sisällä.

#### *Jakautuminen*

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90 %. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa 2 mg:n rektaalisen budesonidiannoksen jälkeen on 2–3 nmol/l (vaihdellen 1–9 nmol/l), joka saavutetaan 1,5 tunnissa.

#### *Biotransformaatio*

Budesonidi läpikäy laajan (noin 90 %) ensikierron metabolian maksassa ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidi ja 16-alfa-hydroksiprednisoloni, glukokortikosteroidinen teho on alle 1 % budesonidin tehosta. Budesonidin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4 kautta, joka on sytokromi P450:n alaryhmä.

#### *Eliminaatio*

Metaboliitit erittyvät sellaisinaan tai konjugaatteina pääasiassa munuaisten kautta. Virtsa ei ole tavattu puhdasta budesonidia. Budesonidilla on korkea systeeminen puhdistuma (noin 1,2 l/min) ja puoliintumisaika plasmassa laskimonsisäisen ja rektaalisen annon jälkeen on keskimäärin 2–3 tuntia.

### *Lineaarisuus*

Budesonidin kinetiikka on lineaarista suhteessa annokseen (mikä näkyy annoksesta riippuvana kasvuna  $C_{\max}$ - ja AUC -arvoissa oraalisen 3,9 ja 15 mg:n budesonidiannoksen jälkeen otettuna Entocort-kapseleina).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Akuutit, subakuutit ja pitkäaikaiset toksisuustutkimusten tulokset osoittavat budesonidilla olevan samankaltaisia systeemivaikutuksia, kuten painonlaskua, imukudoksen ja lisämunuaiskuoren surkastumista kuin muilla glukokortikosteroideilla.

Kuudella eri testimenetelmällä arvioituna budesonidilla ei ole todettu olevan mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

Aivogliomien lisääntymistä, jota tavattiin urosrotilla suoritettussa karsinogeenisuustutkimuksessa, ei enää tavattu uusintatutkimuksessa. Gliomien esiintyminen oli sama kaikissa aktiivilääkettä (budesonidi, prednisoloni, triamsinoloniasetonidi) saaneissa ryhmissä ja verrokkiryhmissä.

Urosrotilla ensimmäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa tavattuja maksamuutoksia (primaarisia maksasolukasvaimia) esiintyi myös uusintatutkimuksessa sekä budesonidilla että vertailuilla glukokortikosteroideilla. Nämä johtuvat mitä todennäköisemmin reseptorivaikutuksesta ja ovat luonteenomaisia tälle eläinlajille.

Kliinisen kokemuksen mukaan ei budesonidi eivätkä muut glukokortikosteroidit aiheuta aivogliomia tai primaarisia maksasolukasvaimia ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletti:* vedetön laktoosi 263 mg, riboflaviinatriumfosfaatti (E 101), laktoosimonohydraatti 1,3 mg, krospovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

*Liutin:* Natriumkloridi, metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218), propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216), puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tabletit ovat alumiinisessa läpipainopakkauksessa. Liutin on LDPE-pullossa. Pakkauksessa on myös yksittäispakattuja annostelijoita ja muovipusseja. Varsinainen pakkaus sisältää läpipainopakkauksen, jossa on 7 tablettia à 2,3 mg, 7 liuotinpulloa à 115 ml, 7 annostelijaa ja 7 muovipussia käsisuojana käytettäväksi.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ks. kohta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden, Saksa.

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11323

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.11.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entocort 2 mg tablett och vätska till rektalsuspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,3 mg budesonid.

En flaska med 115 ml färdigblandad Entocort-rektalsuspension innehåller budesonid 0,02 mg/ml. En restvolym (cirka 15 ml) stannar kvar i flaskan, vilket gör att den administrerade dosen budesonid blir cirka 2 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett och vätska till rektalsuspension.

*Beskrivning av preparatet*

*Tablett:* svagt gul, rund och bikonvex tablett med diameter på 9 mm och vikt cirka 0,3 g.

*Vätska:* klar och färglös vätska.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit i ändtarmen, i tjocktarmens slutdel och i tjocktarmens nedått stigande del. Proktit.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Vuxna*

En dos Entocort rektalsuspension appliceras i ändtarmen varje kväll före sänggåendet i 4 veckor. Full effekt uppnås vanligtvis inom 2–4 veckor. Om symtomen inte lindras efter fyra veckor, kan behandlingen utsträckas till 8 veckor om så krävs.

Vid administreringen bör patienten ligga på vänster sida och därefter på magen under 5 minuter. Rektalsuspensionen bör hållas kvar så länge som möjligt, helst över natten.

*Pediatrik population*

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av barn med Entocort-rektalsuspension.

*Äldre*

Dosering som för vuxna.

*Anvisningar för korrekt användning av Entocort*

Entocort rektalsuspension består av två delar: en upplösbar tablett och en flaska med vätska.

*Obs. Det är viktigt att patienten får instruktioner om korrekt användning*

- Läs noga igenom bipacksedeln som följer med varje läkemedelsförpackning.



- Rektalsuspensionen ska beredas strax före användning, lägg en tablett i flaskan och skaka sedan flaskan kraftigt i minst 15 sekunder eller tills tablettens är helt upplöst.
- Dosering på kvällen före sänggåendet.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar som är typiska för systemiska kortikosteroider kan förekomma. Möjliga systemiska effekter omfattar glaukom.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med infektioner eller andra tillstånd då kortikosteroider kan ge oönskade effekter.

Särskild försiktighet krävs när patienter överförs från systemisk kortikosteroidbehandling med högre systemisk effekt till Entocort rektalsuspension. Dessa patienter kan ha binjurebarkssuppression. Hos dessa patienter ska binjurebarksfunktionen övervakas regelbundet och dosen systemiska steroider minskas försiktigt.

En del patienter mår allmänt dåligt under utsättandefasen, med t ex värk i muskler och leder. En generellt otillräcklig steroideffekt ska misstänkas om, i sällsynta fall, symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar uppträder. I dessa fall kan en tillfällig ökning av den systemiska glukokortikoiddosen vara nödvändig.

När Entocort rektalsuspension ersätter en systemisk steroidbehandling avslöjas ibland allergier, t ex rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar. Farmakokinetiken av intravenöst administrerat budesonid hos friska individer och patienter med levercirros är emellertid ungefär likartad. Nedsatt leverfunktion påverkade farmakokinetiken av oralt budesonid och ledde till ökad systemisk tillgänglighet av budesonid.

Peroralt ketokonazol (känd hämmare av CYP3A4 i levern och tarmens slemhinna, se även avsnitt 4.5) ökade den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger. Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive ketokonazol eller läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. Om detta inte är möjligt, ska tiden mellan doseringen av produkterna vara så lång som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas (se även avsnitt 4.5).

Vid långvarig användning av Entocort i höga doser kan systemiska glukokortikoideffekter uppträda, såsom hyperkorticism och hämning av binjurebarksfunktionen. Doseringsformen och administrerings sättet gör att det är osannolikt att man under längre tid overdoserar Entocort rektalsuspension.

#### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Entocort innehåller laktos samt metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd). Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som är överkänsliga för dessa substanser.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som också behandlats med östrogener och kontraceptiva steroider, men ingen sådan effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos p-piller. Kombinerade lågdos p-piller fördubblade dock koncentrationen av prednisolon i plasma efter oral administrering.

Metabolismen av budesonid medieras primärt av CYP3A. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV-proteashämmare, kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger, se avsnitt 4.4. Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska tiden mellan doseringen av produkterna vara så lång som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Budesonid hämmar sannolikt inte metabolismen av andra läkemedel via CYP3A4, eftersom budesonid har låg affinitet för detta enzym.

Samtidig behandling med CYP3A4-inducerare, såsom karbamazepin, kan minska exponeringen för budesonid, vilket kan kräva en dosökning.

Eftersom binjurefunktionen kan vara hämmad kan ett ACTH-stimuleringsstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Hos dräktiga djur är administrering av budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, förknippad med abnormiteter i fosterutvecklingen. Dessa fynds relevans för människa har inte fastställts. Resultaten från dessa djurstudier förefaller dock inte ha någon relevans för människa. Liksom med andra läkemedel kräver administrering av budesonid under graviditet att fördelarna för modern vägs mot riskerna för fostret.

Budesonid utsöndras i bröstmjölk. Baserat på data från inhalerat budesonid, endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter användning av Entocort rektalsuspension inom det terapeutiska intervallet.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos astmatiska, ammande kvinnor resulterar i försumbar systemisk exponering för budesonid hos ammade spädbarn.

I en farmakokinetisk studie var den uppskattade dagliga dosen hos barnen 0,3 % av mödrarnas dagliga dos vid båda dosnivåerna och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarnen uppskattades vara 1/600-del av de koncentrationer som observerats i mödrarnas plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos barnen. Budesonidkoncentrationerna i spädbarnens plasmaprover låg alla under kvantifieringsgränsen.

Baserat på data från inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper givet i terapeutiska doser och inom de terapeutiska dosintervallen efter nasal, inhalerad, oral och rektal administrering, förväntas exponeringen hos det ammade barnet vara låg.

Dessa data stödjer fortsatt användning av budesonid, med oral och rektal administrering, under amning.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Entocort-rektalsuspension har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Följande definitioner gäller förekomsten av biverkningar:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens	Organsystem	Biverkning
Vanliga	Magtarmkanalen	Gastrointestinala störningar, t.ex. flatulens, diarré, illamående
	Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner (urtikaria, exantem)
	Psykiska störningar	Depression
Mindre vanliga	Centrala och perifera nervsystemet	Psykomotorisk hyperaktivitet
	Psykiska störningar	Oro, sömnlöshet, ångest
Sällsynta	Endokrina systemet	Tecken eller symtom på systemiska glukokortikosteroideffekter, inklusive binjurehypofunktion
	Psykiska störningar	Aggression
	Ögon	Dimsyn (se även avsnitt 4.4), katarakt, inklusive subkapsulär katarakt, glaukom
	Hud och subkutan vävnad	Blåmärken
Mycket sällsynta	Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion

De flesta biverkningar som nämns i denna produktresumé kan också förväntas för andra behandlingar med glukokortikoider.

##### Beskrivning av utvalda biverkningar

I sällsynta fall kan tecken eller symtom på systemisk glukokortikosteroid effekt, inklusive binjurehypofunktion, förekomma vid rektal administrering av glukokortikosteroider. Om dessa effekter uppträder är de troligen beroende av dosstorlek, behandlingstid, samtidigt intag av andra glukokortikosteroider, tidigare intag av glukokortikosteroider samt den individuella känsligheten.

##### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

Rapporter av akut toxicitet eller dödsfall vid överdosering av glukokortikosteroider är sällsynta. Akut överdosering av Entocort-rektalsuspension, även vid höga doser, orsakar inte några kliniska problem. Ingen specifik antidot finns tillgänglig. Om patienten av misstag har intagit stora doser av lösliga

tabletter ges understödjande och symtomatisk behandling. Medicinskt kol kan ges och magsköljning utförs enligt bedömning av den behandlande läkaren.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid intestinala inflammationer, ATC-kod: A07EA06

Budesonid är en glukokortikosteroid med en kraftig lokal antiinflammatorisk effekt. Verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av ulcerös kolit är ännu inte helt klarlagd. Antiinflammatorisk verkan såsom inhibering av frisättning av inflammationsmediatorer och inhibering av cytokinmedierade immunsvår är sannolikt viktig.

I rekommenderade doser ger Entocort rektalsuspension inga kliniskt betydelsefulla förändringar i basala plasmakortisolnivåer eller i svaret på ACTH-stimulering. Effekterna på morgonplasmakortisol och binjurefunktion är signifikant mindre än med rektalt prednisolon 25 mg dagligen.

#### *Pediatrisk population*

En enblindad, randomiserad aktivkontrollerad studie med parallella grupper (behandlingstid fyra veckor) jämförde klinisk effekt och säkerhet av rektala glukokortikoider hos 47 barn med ulcerös kolit. 23 barn (ålder 7–15 år) randomiserades till Entocort-rektalsuspension och 24 barn (ålder 6–15 år) till Pred-Clysmarektallösning. Det primära effektmåttet var remission som definierades som förbättrade endoskopifynd och avsaknad av de kliniska symtomen av ulcerös kolit. Efter 4 veckor var remissionsprocenten 50 % i Entocort-gruppen och 71 % i Pred-Clysmaregruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Det primära säkerhetsmåttet var suppression av binjurebarksfunktion och bestämningskriteriet var förändringar i plasmakortisolnivåerna efter ACTH-stimulering. En kliniskt signifikant skillnad observerades i procentandelen av patienter med normal binjurefunktion vid vecka 4 (Entocort 73 %, Pred-Clysmare 33 %).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### *Absorption*

Systemtillgängligheten efter oral tillförsel av budesonid är cirka 10 %. Efter rektal administrering av budesonid till friska frivilliga är systemtillgängligheten ungefär 15 % (3–50 %). Som kan förväntas för läkemedel med hög första-passagemetabolism givna rektalt är variabiliteten större än efter oral dosering. Detta beror på individuella skillnader i absorptionen och i rektalt venöst dränage vilket leder till hepatiskt by-pass. Efter rektal tillförsel är absorptionen av budesonid snabb och väsentligen avslutad inom 3 timmar.

#### *Distribution*

Budesonid har en distributionsvolym på cirka 3 liter/kg. Proteinbindning i plasma är cirka 85-90 %. Maximal plasmakoncentration efter rektal tillförsel av 2 mg budesonid är i medeltal 2-3 nanomol/liter (1–9 nanomol/liter) vilket uppnås inom 1,5 timmar.

#### *Metabolism*

Budesonid undergår en omfattande (cirka 90 %) första-passagemetabolism genom levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid verkan. Den glukokortikosteroida aktiviteten hos huvudmetaboliterna (6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon) är mindre än 1 % av budesonids. Budesonids metabolism medieras huvudsakligen av CYP3A, en underfamilj till cytokrom 450.

#### *Eliminering*

Metaboliterna utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, huvudsakligen via njurarna. Inget intakt budesonid har detekterats i urinen. Budesonid har högt systemclearance (cirka 1,2 liter/min), och halveringstiden i plasma efter intravenös och rektal dosering är i medeltal 2–3 timmar.

### *Linjäritet*

Budesonids kinetik är proportionell mot dosen (visat genom dosproportionella ökning av  $C_{max}$  och AUC efter oral dosering av 3,9 och 15 mg budesonid givet som Entocort kapslar).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Resultat från akuta, subakuta och kroniska toxicitetsstudier visar att de systemiska effekterna av budesonid, t ex vikttnedsättning och atrofi av lymfoid vävnad och binjurebark, är av liknande svårighetsgrad som de som observerats efter administrering av andra glukokortikoider.

Budesonid utvärderat i sex olika testsystem visade inga mutagena eller klastogena effekter.

En ökad incidens av hjärngliom hos hanrättor i en karcinogenicitetsstudie kunde inte verifieras i en upprepad studie, i vilken incidensen av gliom inte skiljde mellan någon av grupperna med aktiv behandling (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetomid) och kontrollgrupperna.

Leverförändringar (primära hepatocellulära neoplasmer) observerade hos hanrättor i den ursprungliga karcinogenicitetsstudien noterades igen i en upprepad studie med budesonid och referenskortikosteroiderna. Dessa effekter är sannolikt relaterade till en receptoreffekt och är karakteristiska för djurarten.

Samlad klinisk erfarenhet visar att det inte finns något som tyder på att budesonid eller andra glukokortikoider inducerar hjärngliom eller primära hepatocellulära neoplasmer hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablett:* Vattenfri laktos 263 mg, riboflavinatriumfosfat (E 101), laktosmonohydrat 1,3 mg, krospovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

*Vätska:* Natriumklorid, metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216), renat vatten.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i blister av aluminium. Vätskan är förpackad i en LDPE-flaska. Förpackningen innehåller även individuellt förpackade applikatorer och plastpåsar. Förpackningen består av en blisterförpackning med 7 tabletter à 2,3 mg, 7 flaskor vätska à 115 ml, 7 applikatorer och 7 plastpåsar att användas som handskydd.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Se avsnitt 4.2.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden, Tyskland.

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11323

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.12.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 20.11.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.10.2020