

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entocort 3 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 3,0 mg budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Valmisteen kuvaus

Kova kaksiosainen liivatekapseli, jossa on harmahtava alaosa ja vaaleanpunainen yläosa. Yläosassa mustalla painatus: CIR/3 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Crohnin tauti: Entocort on tarkoitettu remission indusointiin ja ylläpitoon potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuoleessa.

Mikroskooppinen koliitti: remission indusointi potilaille, joilla on aktiivinen mikroskooppinen koliitti. Ylläpitohoitona potilaille, joilla on mikroskooppinen koliitti.

4.2 Annostus ja antotapa

Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kanssa. Lapset ja aikuiset, joilla on nielemisvaikeuksia voivat avata kapselit ja sekoittaa sisällön ruokalusikalliseen omenasoseetta. On tärkeää, ettei kapselin sisältöä murskata tai pureskella.

Crohnin tauti:

Aikuiset

Suosittelava päivittäisannos aktiivissa vaiheessa olevaan tautiin on 9 mg otettuna kerran päivässä aamulla tai 4,5 mg kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa.

Pitkäaikaishoitoon, remission ylläpitoon, suositellaan 6 mg:n annosta otettavaksi kerran päivässä aamuisin.

Kun prednisoloni korvataan Entocortilla steroidiriippuvaisille potilaille, suositeltava annos on 6 mg kerran päivässä aamulla. Aloitettaessa Entocort-hoito tulee prednisoloniannosta pienentää vähitellen.

Taudin uusiutumisen estämiseksi leikkauksen jälkeen suositellaan potilaille, joilla sairaus on hyvin aktiivisessa vaiheessa, 6 mg kerran päivässä aamulla. Entocortista ei ole osoitettu olevan hyötyä leikkauksen jälkeen obstruktiivista fibrostenoottista Crohnin tautia sairastaville potilaille.

Entocort-hoito tulee lopettaa annosta vähitellen pienentäen.

8-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, joiden paino on yli 25 kg

Suosittelava vuorokausiannos lievän tai kohtalaisen aktiivissa vaiheessa olevan taudin hoidossa on 9 mg otettuna kerran päivässä aamulla tai 4,5 mg kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Kun oireet ovat hallinnassa, haetaan kullekin potilaalle pienin riittävän tehokas annos.

Vanhukset

Annostus kuten aikuisille. Tosin Entocortin käytöstä vanhuksille on toistaiseksi vain vähän kokemuksia.

Huomaa! Entocort-hoito tulee keskeyttää vähentämällä annosta asteittain.

Mikroskooppinen koliitti:

Aikuiset mukaan lukien vanhukset

Suositusannos on 9 mg päivässä aamuisin (vastaa 3 kapselia). Hoidon pituus tulisi rajoittaa 8 viikon kestoiseksi. Hoidon lopetusvaiheessa annosta tulisi alentaa viimeisten 2 - 4 viikon aikana.

Ylläpitohoito tulee aloittaa ainoastaan mikroskooppisen koliitin oireiden uusiutumisen jälkeen, ei ensimmäisen hoitajakson yhteydessä.

Suosittelu annos on 6 mg kerta-annoksena aamuisin (vastaa 2 kapselia), annoksen pienentämistä 3 mg:aan kerta-annoksena aamuisin (vastaa 1 kapselia) voidaan kokeilla oireettomilla potilailla. Hoitoa voidaan jatkaa vuoden ajan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan annosta asteittain pienentäen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lasten ja nuorten mikroskooppisen koliitin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys budesonidille 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 tulee noudattaa käytettäessä Entocortia potilaille, joilla on jokin infektio, verenpainetauti, diabetes mellitus, osteoporoosi, maha- tai pohjukaissuolihaava, glaukooma, harmaakahi tai jos potilaan suvussa on esiintynyt diabetesta tai glaukoomaa, tai muissa sairaustiloissa, joissa glukokortikosteroideilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia.

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. lihaskipua ja särkyä nivelissä. Yleistä glukokortikosteroidin vajeesta on syytä epäillä, tosin harvoissa tapauksissa, jos seuraavia oireita ilmaantuu: väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Joskus näissä tapauksissa tulee systeemisen glukokortikosteroidin annosta nostaa väliaikaisesti.

Glukokortikosteroidit voivat alentaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) stressivastetta. Tapauksissa, jolloin potilaat joutuvat leikkauksiin tai muihin stressitilanteisiin, suositellaan systeemistä glukokortikoidilisää.

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

Vesirokko ja tuhkarokko saattavat huomattavasti pahentua potilailla, jotka käyttävät oraalisia glukokortikosteroideja. Potilaiden, jotka eivät ole sairastaneet edellä mainittuja tauteja, tulisi erityisesti välttää tartuntoja. Tartunnan sattuessa voidaan tarpeen mukaan harkita varicella zoster immunoglobuliinihoitoa (VZIG), tai yhdistelmä i.v. immunoglobuliinihoitoa (IVIG). Vesirokon hoitoon voidaan harkita antiviraalisten aineiden käyttöä.

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.

Suun kautta 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). Suuren greippimehümäärän nauttiminen (inhiboi CYP3A4-aktiivisuutta etenkin suolen limakalvolla) kaksinkertaistaa systeemisen altistumisen budesonidille. Kuten muidenkin lääkevalmisteiden kohdalla, jotka pääasiassa metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä, säännöllistä greipin tai sen mehun nauttimista tulee välttää budesonidilääkityksen yhteydessä (muut mehut kuten appelsiini- tai omenamehu eivät inhiboi CYP3A4:ää), ks. myös kohta 4.5.

Kun Entocortia käytetään säännöllisesti suurina annoksina, systeemisiä glukokortikosteroidivaikutuksia, kuten hyperkortisismia ja lisämunuaisen suppressiota, saattaa esiintyä.

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.

Pediatriset potilaat

Vaikutus kasvuun

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen. Kortikosteroidihoidon etuja on arvioitava huolellisesti mahdolliseen kasvun hidastumisen riskiin nähden. Pitkän aikavälin tutkimuksia ei ole tehty budesonidikapseleita saaville lapsille.

Entocort sisältää sakkaroosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imemytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Suositteluilta annoksilla, omepratsolilla ei ollut vaikutusta oraalisen budesonidin farmakokinetiikkaan, simetidiinillä oli vähäinen, mutta kliinisesti merkityksetön vaikutus.

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä.

Tämän entsyymien estäjät, esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja HIV-proteaasin 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.

On epätodennäköistä, että budesonidi inhiboisi muiden lääkkeiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa, sillä budesonidilla on matala affiniteetti CYP3A4:ään.

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

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

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Tiineinä oleville eläimille suoritetuissa kokeissa budesonidin, kuten muidenkin glukokortikosteroidien, on todettu aiheuttavan epämuodostumia sikiöille. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei ole osoitettu. Budesonidia, kuten muitakin lääkevalmisteita raskauden aikana käytettäessä, tulee äidin saamaa hyötyä verrata sikiöön 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 merkityksetöntä 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-valmisteella ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

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).

Haittavaikutusten esiintyvyys e linjärjestelmittäin		
Esiintyvyys	Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Yleinen	Umpieritys	Cushingin oireyhtymää muistuttavia haittavaikutuksia
	Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia
	Psyykkiset häiriöt	Muutokset käyttäytymisessä kuten hermostuneisuus, unettomuus, mielialan heilahdukset ja masennus
	Sydän	Palpitaatio
	Ruoansulatuselimistö	Dyspepsia
	Iho ja ihonalainen kudosis	Ihoreaktiot (nokkosihottuma ja eksanteema)
	Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskrampit
	Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautishäiriöt
Melko harvinainen	Hermosto	Vapina, psykomotorinen yliaktiivisuus
	Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus
Harvinainen	Psyykkiset häiriöt	Aggressiivisuus
	Silmät	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4), kaihi, mukaan lukien subkapsulaarinen kaihi, glaukooma
	Iho ja ihonalainen kudosis	Mustelma
Hyvin harvinainen	Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio
	Umpieritys	Pituuskasvun hidastuminen

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Systeemisille kortikosteroideille tyypillisiä haittavaikutuksia (Cushingin oireyhtymää muistuttavia ja pituuskasvun hidastumista) saattaa esiintyä. Nämä vaikutukset riippuvat annoksesta, altistusajasta, samanaikaisista tai aiemmasta kortikosteroidi käytöstä sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että glukokortikosteroideihin liittyvien haittavaikutuksien tiheys on oleellisesti vähentynyt (noin puoleen) Entocortilla verrattuna prednisoloniin terapeuttisesti ekvivalenteilla annoksilla.

Pediatriset potilaat

Systeemiset ja inhaloitavat kortikosteroidit, Entocort mukaan lukien, voivat aiheuttaa pediatrisille potilaille kasvunopeuden hidastumista. Pitkäaikaistutkimuksia ei ole tehty Entocort-kapseleilla hoidetuille pediatrisille potilaille. Lyhytaikaistutkimuksista saadun tiedon perusteella (ks. kohta 5.1) Entocort-kapselien havaittu kokonaisturvallisuusprofiili on pediatrisilla potilailla yhdenmukainen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 Entocortilla suurillakaan annoksilla ei ole kliinisesti merkittävä. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla. Hoito on elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista.

Pitkään käytettynä suuret annokset saattavat aiheuttaa systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia ja lisämunuaisten toiminnan heikkenemistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glukokortikoidit, ATC-koodi: A07E A06

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on tehokas paikallinen tulehdusta estävä vaikutus.

Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus

Toistaiseksi ei täysin tunneta glukokortikosteroidien toimintamekanismeja Crohnin taudin hoidossa. Tulehdusta estävät vaikutukset, kuten tulehdusvälittäjien vapautumisen esto ja soluvälitteisen immuunivasteen esto, ovat luultavasti merkitseviä.

Tiedot kliinisistä farmakologisista ja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista osoittavat, että Entocort vaikuttaa paikallisesti. Tätä tukee samanlainen teho, mutta huomattavasti pienempi vaikutus HPA-akseliin ja systeemisiin tulehdusmarkkereihin verrattuna prednisoloniin.

HPA:n (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin) toiminta

Suosittelulla annoksilla Entocort vaikuttaa vähemmän kuin 20-40 mg prednisolonia päivässä aamuihin plasman kortisolitasoon, 24-tunnin plasman kortisolitasoon ($AUC_{0-24\text{h}}$) ja 24-tunnin virtsan kortisolitasoon. ACTH testit ovat osoittaneet, että Entocortilla on merkitsevästi vähemmän vaikutusta lisämunuaisten toimintaan kuin prednisolonilla. Crohnin tautia sairastaville lapsille Entocort aiheuttaa hieman suuremman systeemisen altistuksen ja kortisolisuppression kuin aikuisille.

Luun mineraalitiheys ja kasvu

Luun mineraalitiheystutkimuksessa (2 vuotta), jossa tutkittiin Entocortia ja prednisolonia saavia potilaita, todettiin, että Entocort-hoito aiheutti huomattavasti vähemmän luukatoa steroidiherkille potilaille kuin prednisolonihoito.

Pitkäaikaistutkimuksia Entocort-hoitoa saaneille lapsille ei ole tehty.

Pediatriiset potilaat

HPA-akselin toiminta. Suositusannoksina käytettäessä Entocort-kapselit vaikuttavat huomattavasti vähemmän kuin prednisoloni (20-40 mg/vrk) plasman aamuisiin kortisolipitoisuuksiin, plasman 24 tunnin kortisolipitoisuuksiin ($AUC_{0-24\text{h}}$) ja virtsan 24 tunnin kortisolipitoisuuksiin. Myös ACTH-kokeissa on todettu, että Entocort-kapselit vaikuttavat lisämunuaistoimintaan merkitsevästi vähemmän kuin prednisoloni. Crohnin tautia sairastavilla lapsilla systeeminen altistus on hieman suurempaa ja

kortisolierityksen suppressio hieman voimakkaampaa kuin Crohnin tautia sairastavilla aikuisilla.

Entocort-kapselihoitoa käyttäneillä lapsilla ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia. Tutkimuksessa, jossa arvioitiin Entocort-kapselien vaikutusta kortisolierityksen suppressioon 8 lapsella (ikä 9-14 v) ja 6 aikuisella, Entocort-kapselien (9 mg) perorallinen käyttö 7 päivän ajan vähensi kortisolieritystä keskimäärin (\pm keskihajonta) 64 % (\pm 18 %) lapsilla ja 50 % (\pm 27 %) aikuisilla verrattuna lähtötasopitoisuuksiin. Kliinisesti relevantteja turvallisuuslöydöksiä ei ole ilmoitettu. (Tutkimus 08-3044.) Lievää tai keskivaikeaa Crohnin tautia (CDAI \geq 200) sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin Entocort-kapseleiden (9 mg kerran vuorokaudessa) tehoa pienenevinä annoksina käytettyyn prednisoloniin, jonka aloitusannos oli 1 mg/kg. 22 potilasta sai Entocort-kapseleita ja 26 potilasta vertailuvalmiste prednisolonia. 8 hoitoviikon jälkeen 70,8 % prednisolonihoitoa saaneista potilaista saavutti päätetapahtuman (CDAI \leq 150), kun taas Entocort-ryhmässä osuus oli 54,5 %. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,13$). Tutkimuksen aikana havaittiin haittatapahtumia 96 %:lla prednisoloniryhmän potilaista ja 91 %:lla Entocort-ryhmän potilaista. Nämä haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia molemmissa tutkimusryhmissä, mutta glukokortikoideihin liittyvien haittavaikutusten (esim. aknen ja kuukasvoisuuden) ilmaantuvuus oli Entocort-potilailla pienempi.

Tutkimus D9422C0001 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida Entocort-valmistetta 108 pediatriisella potilaalla (5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria), joilla oli diagnosoitu lievä tai keskivaikea Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuoleessa. Entocort-hoitoaltistuksen mediaanikesto oli 58 päivää (vaihteluväli: 5–90 päivää). Potilaille annosteltiin suun kautta Entocort-valmistetta kerran päivässä kehon painon mukaan, \leq 25 kg painavat potilaat saivat 6 mg kerran päivässä 8 viikon ajan ja $>$ 25 kg painavat potilaat 9 mg kerran päivässä 8 viikon ajan. 8 hoitoviikon aikana keskimääräinen (\pm SD) Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) -pistemäärä pieneni 19,1:stä (\pm 10,1) 9,1:een (\pm 8,5), mikä osoitti sairauden aktiivisuuden vähentyneen. Samalla keskimääräinen (\pm SD) IMPACT 3 -pistemäärä parani 132,1:stä (\pm 18,8) 140,9:ään (\pm 16,9). Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla, ja ne liittyivät enimmäkseen Crohnin tautiin, murrosikään ja mahdollisiin glukokortikosteroidien sivuvaikutuksiin.

Tutkimus D9422C0001 oli avoin ei-vertailututkimus, joka oli suunniteltu arvioimaan Entocort-valmisteen 6 mg:n annosta ylläpito-hoidossa 50 pediatriiselle potilaalle (5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria), joilla oli diagnosoitu lievä tai keskivaikea Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuoleessa ja jotka olivat kliinisessä remissiassa (PCDAI \leq 10). Hoito koostui 12 viikon ylläpito-hoitovaiheesta 6 mg:n annoksella kerran päivässä ja 2 viikon vähentämisvaiheesta, jolloin annosta pienennettiin 3 mg:aan kerran päivässä. Entocort-hoitoaltistuksen mediaanikesto oli 98,5 päivää (vaihteluväli: 11–135 päivää). Useimmat potilaat pysyivät kliinisessä remissiovaiheessa, koska keskimääräisissä PCDAI-yhdistelmäpistemäärissä tai IMPACT 3 -pistemäärissä ei tapahtunut suuria muutoksia. Keskimääräinen (SD) PCDAI oli 4,85 (3,62) lähtötasossa ja 6,89 (8,08) 12 viikon Entocort-ylläpito-hoidon (6 mg päivässä) jälkeen. Samoissa aikapisteissä vastaavat keskimääräiset IMPACT 3 -pistemäärät olivat 145,62 (12,43) ja 146,98 (15,48). Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla, ja ne liittyivät enimmäkseen Crohnin tautiin, murrosikään ja mahdollisiin glukokortikosteroidien sivuvaikutuksiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti otettu annos puhdasta mikronoitua budesonidia imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Entocort-kapseli on suun kautta otettava liivatekapseli, joka sisältää mahanesteresistenttejä, hitaasti lääkeainetta vapauttavia rakeita. Rakeet ovat lähes täysin liukenemattomia mahan ruoansulatusnesteisiin. Entocort-annon jälkeen suurin osa imeytyvästä lääkeaineesta imeytyy ileumissa tai nousevassa paksusuoleessa. Potilailla, joilla on aktiivinen Crohnin tauti, systeeminen hyötyosuus on kerta-annoksen jälkeen luokkaa 12-20 %:a. Terveillä henkilöillä vastaavat luvut ovat 9-12 %:a.

Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85-90 %. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa 9 mg:n oraalisen Entocort-annoksen jälkeen on

noin 5-10 nmol/l, joka saavutetaan 3-5 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:n kautta, joka on sytokromi P450:n alaryhmä.

Eliminaatio

Kapseleina otetun budesonidin eliminaatiota säätelee sen imeytyminen ja puoliintumisaika plasmassa, joka on keskimäärin 4 tuntia. 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 annon jälkeen on keskimäärin 2-3 tuntia.

Lineaarisuus

Budesonidin pitoisuus plasmassa on lineaarisessa suhteessa annokseen.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin Entocort-kapselien farmakokinetiikkaa 8 lapsella (ikä 9-14 v) ja 6 aikuisella, 9 mg Entocort-kapselien käyttö 7 päivän ajan tuotti lapsilla 17 % suuremman systeemisen altistuksen (AUC) kuin aikuisilla, ja huippupitoisuudet (C_{max}) olivat lapsilla 50 % suuremmat kuin aikuisilla (AUC-keskiarvo \pm keskihajonta: lapset, 41,3 nmol/l \pm 21,2; aikuiset, 35,0 nmol/l \pm 19,8. C_{max} -keskiarvo \pm keskihajonta: lapset, 5,99 nmol/l \pm 3,45; aikuiset, 3,97 nmol/l \pm 2,11).

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 klastogeneenisia vaikutuksia.

Kliinisen kokemuksen mukaan ei budesonidi eivätkä muut glukokortikosteroidit aiheuta ihmiselle aivogliomia tai primaarisia maksasolukasvaimia, joita on todettu urosrotilla tehdyissä tutkimuksissa.

Entocortin toksisuutta, lähinnä ruoansulatuskanavassa, on tutkittu cynomolgus-apinoilla käyttäen toistettuja oraalisia annoksia 5 mg:aan/kg saakka (noin 25 kertaa ihmisille suositeltua annosta suurempi) 6 kuukauden ajan. Haitallisia vaikutuksia ei havaittu ruoansulatuskanavassa laajoissa patologistissa ja histopatologistissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyyliselluloosa, asetyylitributyylisitraatti, metakryylihapokopolymeeri, trietyylisitraatti (E 1505), Antifoam M, polysorbaatti 80 (E 433), talkki (E 553b), sokerirakeet (sakkaroosi ja maissitärkkelys).

Kapseli: liivate, titaanidioksidi (E 171), punainen, keltainen ja musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 kapselia on pakattu HDPE-purkkiin, jossa on kuivausainetta sisältävä polypropeenikorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11949

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.9.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entocort 3 mg depotkapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 3,0 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

Beskrivning av preparatet

Hård tvådelad gelatinkapsel med gråsprängd nedre del och ljusröd övre del. Den övre delen är märkt med svart tryckning: CIR/3 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Crohns sjukdom: Entocort är avsett för induktion och underhåll av remission hos patienter med mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och/eller colon ascendens.

Mikroskopisk kolit: induktion av remission hos patienter med aktiv mikroskopisk kolit.
Underhållsbehandling av patienter med mikroskopisk kolit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten. Barn och vuxna med problem att svälja kan öppna kapseln och blanda innehållet med en matsked äppelmos. Det är viktigt att innehållet i kapseln inte krossas eller tuggas.

Crohns sjukdom:

Vuxna

Den rekommenderade dygnsdosen vid aktiv sjukdom är 9 mg en gång per dag på morgonen eller 4,5 mg två gånger dagligen (morgon och kväll) under 8 veckor. Full effekt uppnås vanligtvis inom 2–4 veckor.

Vid långtidsbehandling för underhåll av remission rekommenderas 6 mg en gång per dag på morgonen.

Vid ersättning av prednisolon hos steroidberoende patienter rekommenderas 6 mg en gång per dag på morgonen. När behandlingen med Entocort påbörjas ska prednisolondosen trappas ned.

För att förhindra återkomst av sjukdomen efter operation rekommenderas 6 mg en gång per dag på morgonen för patienter med mycket aktiv sjukdom. Ingen nytta av Entocort har påvisats efter operation hos patienter med obstruktiv fibrostenotisk Crohns sjukdom.

Behandling med Entocort ska sättas ut genom gradvis reducering av dosen.

Barn som är 8 år eller äldre och som väger över 25 kg

Den rekommenderade dygnsdosen vid behandling av mild till måttlig aktiv sjukdom är 9 mg en gång per dag på morgonen eller 4,5 mg två gånger dagligen (morgon och kväll) under 8 veckor. Full effekt uppnås vanligtvis inom 2–4 veckor. När symtomen är under kontroll titreras dosen till lägsta effektiva dos för varje enskild patient.

Äldre

Dosering som för vuxna. Erfarenhet av behandling av äldre med Entocort är dock begränsad.

Obs! Behandling med Entocort ska avbrytas genom gradvis reducering av dosen.

Mikroskopisk kolit:

Vuxna inklusive äldre

Rekommenderad dos är 9 mg per dag på morgonen (motsvarar 3 kapslar). Behandlingens längd får inte vara längre än 8 veckor. Inför avslut av behandling minskas dosen gradvis under de sista 2–4 veckorna.

Underhållsbehandling ska endast sättas in hos patienter med återkommande symtom på mikroskopisk kolit, inte i samband med den första behandlingsperioden.

Rekommenderad dos är 6 mg som engångsdos på morgonen (motsvarar 2 kapslar), dosminskning till 3 mg som engångsdos på morgonen (motsvarar 1 kapsel) kan prövas hos symtomfria patienter.

Behandlingen kan pågå i ett år enligt läkarens bedömning med gradvis minskning av dosen.

Barn och ungdomar

Säkerhet och effekt för preparatet för barn och ungdomar vid behandling av mikroskopisk kolit har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid 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, hypertension, diabetes mellitus, osteoporos, mag- eller duodenalsår, glaukom eller katarakt eller med hereditet för diabetes eller glaukom eller andra tillstånd då kortikosteroider kan ge oönskade effekter.

Särskild försiktighet krävs när patienter överförs från systemisk kortikosteroidbehandling med högre systemisk effekt till Entocort. 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.

Glukokortikosteroider kan minska HPA-axelns svar vid stress. Vid operationer eller andra stressituationer rekommenderas tillägg av en systemisk glukokortikoid.

När Entocort ersätter en glukokortikosteroid med större systempåverkan avslöjas ibland allergier, till

exempel rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

Vattkoppor och mässling kan få ett förvärrat förlopp hos patienter behandlade med orala glukokortikosteroider. Speciell försiktighet skall därför iakttas vad gäller exponering hos patienter som inte haft dessa sjukdomar. Behandling med VZIG (Varicella zoster immunglobulin) eller IVIG (polat iv immunglobulin) kan vara indicerat. Om vattkoppor utvecklas kan antiviral terapi sättas in.

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). Efter rikligt intag av grapefruktjuice (som hämmar CYP3A4 aktiviteten främst i tarmslemhinnan) ökar den systemiska exponeringen för oralt budesonid till omkring det dubbla. I likhet med andra läkemedel som främst metaboliseras via CYP3A4 ska regelbundet intag av grapefrukt eller grapefruktjuice i samband med administrering av budesonid undvikas (andra juicer, såsom apelsinjuice eller äppeljuice, hämmar inte CYP3A4). Se även avsnitt 4.5.

Vid långvarig användning av Entocort i höga doser kan systemiska glukokortikoideffekter uppträda, såsom hyperkorticism och hämning av binjurebarksfunktionen.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att 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 topiska kortikosteroider.

Pediatrisk population

Effekt på tillväxten

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalede kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Inga långsiktiga undersökningar har utförts hos barn som får budesonidkapslar.

Entocort innehåller sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

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.

Vid rekommenderade doser påverkar inte omeprazol farmakokinetiken för oralt budesonid, medan

cimetidin har en svag men kliniskt betydelslös effekt.

Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A4.

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-stimuleringstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Hos dräktiga djur är administrering av budesonid, liksom andra kortikosteroider, förknippad med abnormiteter i fosterutvecklingen. Dessa fynds relevans för människa har inte fastställts. Liksom med andra läkemedel kräver administrering av budesonid under graviditet att fördelarna för modern vägs mot riskerna för fostret.

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

Underhållsbehandling med inhaled 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 inhaled budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper vid terapeutiska doser och inom de terapeutiska dosintervallen efter inhaled, 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 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell över 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).

Förekomst av biverkningar efter organsystem		
Frekvens	Organsystem	Biverkning
Vanliga	Endokrina systemet	Cushingliknande symtombild
	Metabolism och nutrition	Hypokalemi
	Psykiska störningar	Beteendeförändring såsom nervositet, sömnlöshet, humörsvingningar och depression
	Hjärtat	Palpitationer
	Magtarmkanalen	Dyspepsi
	Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner (urtikaria och exantem)
	Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper
	Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsrubbnings
Mindre vanliga	Centrala och perifera nervsystemet	Tremor, psykomotorisk hyperaktivitet
	Psykiska störningar	Ångest
Sällsynta	Psykiska störningar	Aggression
	Ögon	Dimsyn (se även avsnitt 4.4), katarakt inklusive subkapsulär katarakt, glaukom
	Hud och subkutan vävnad	Ekkymos
Mycket sällsynta	Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion
	Endokrina systemet	Tillväxthämning

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Typiska biverkningar som från systemiska glukokortikosteroider (till exempel cushingliknande symtombild och tillväxthämning) kan förekomma. Dessa biverkningar är beroende av dos, behandlingstid, samtidigt och/eller tidigare intag av glukokortikosteroider och individuell känslighet.

Kliniska studier har visat att frekvensen glukokortikosteroidrelaterade biverkningar är lägre (ungefär halverad) vid användning av Entocort jämfört med prednisolon vid samma terapeutiska doser.

Pediatrik population

Systemisk behandling och inhalationsbehandling med kortikosteroider, inklusive Entocort, kan orsaka en minskning av tillväxthastigheten hos barn. Inga långtidsstudier har genomförts på barn som behandlats med Entocort kapslar. Baserat på tillgängliga data från korttidsstudier (se avsnitt 5.1), överensstämmer den övergripande observerade säkerhetsprofilen för Entocort kapslar hos pediatrika patienter med säkerhetsprofilen hos vuxna.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Rapporter av akut toxicitet eller dödsfall vid överdosering av glukokortikosteroider är sällsynta. Akut överdosering av Entocort, även vid höga doser, förväntas inte orsaka några kliniska problem. Ingen specifik antidot finns tillgänglig. Behandlingen är understödande och symtomatisk.

I långvarigt bruk kan höga doser orsaka systemiska kortikosteroideffekter och hämning av binjurebarksfunktionen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: glukokortikosteroid för lokal behandling, ATC-kod: A07E A06

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Lokal antiinflammatorisk effekt

Verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av Crohns sjukdom är inte fullt klarlagd. Antiinflammatorisk verkan såsom inhibering av frisättning av inflammationsmediatorer och inhibering av cytokinmedierade immunförsvaret är sannolikt viktig.

Data från kliniskt farmakologiska studier och kontrollerade kliniska studier visar att Entocort verkar lokalt. Entocort ger jämfört med prednisolon en likadan effekt men signifikant mindre påverkan på HPA-axelns funktion och systemiska inflammatoriska markörer.

HPA-axelns (hypotalamus-hypofys-binjure-axeln) funktion

Med rekommenderade doser har Entocort mindre effekt på morgonplasmakortisol, 24-timmars plasmakortisol ($AUC_{0-24\text{ h}}$) och 24-timmars urinkortisol än prednisolon 20–40 mg per dag. ACTH-tester har visat signifikant mindre påverkan på binjurefunktionen än efter behandling med prednisolon. Hos barn med Crohns sjukdom orsakar Entocort något större ökning i systemisk exponering och kortisolsuppression än hos vuxna.

Benmineraltätet och tillväxt

I en studie som undersökte benmineraltätet (2 år) hos patienter som fick Entocort och prednisolon konstaterades att Entocort orsakar betydligt mindre benförlust hos steroidkänsliga patienter jämfört med prednisolon.

Långtidsstudier har inte genomförts på barn som behandlats med Entocort.

Pediatrik population

HPA-axelns funktion. Med rekommenderade doser har Entocort-kapslar betydligt mindre effekt på morgonplasmakortisol, 24-timmars plasmakortisol ($AUC_{0-24\text{ h}}$) och 24-timmars urinkortisol än prednisolon (20–40 mg/dygn). Även ACTH-tester har visat signifikant mindre påverkan på binjurefunktionen än efter behandling med prednisolon. Hos barn med Crohns sjukdom orsakar Entocort något större ökning i systemisk exponering och kortisolsuppression än hos vuxna.

Långtidsstudier har inte genomförts på barn som behandlats med Entocort kapslar. I en studie som utvärderade effekten av Entocort kapslar på kortisolsuppression hos 8 barn (spridning 9-14 år) och 6 vuxna, inducerade oral administrering av 9 mg Entocort kapslar i 7 dagar en genomsnittlig kortisolsuppression (\pm SD) på 64 % (\pm 18 %) hos barn och 50 % (\pm 27 %) hos vuxna jämfört med utgångsvärden. Inga kliniskt relevanta fynd när det gäller säkerhet har rapporterats. (Studie 08-3044).

En studie som genomfördes på barn med lindrig till måttlig Crohns sjukdom (CDAI \geq 200) jämförde effekten av Entocort kapslar vid dosen 9 mg en gång dagligen med effekten av prednisolon som gavs i nedtrappande doser som började vid 1 mg/kg. Tjugotvå patienter behandlades med Entocort kapslar och 26 patienter behandlades med referensläkemedlet prednisolon. Efter 8 veckors behandling uppnådde 70,8 % av de patienter som behandlades med prednisolon effektmåttet (CDAI \leq 150) jämfört med 54,5 % av de patienter som behandlades med Entocort. Skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p=0,13$). Under studien observerades biverkningar hos 96 % av de patienter som behandlades med prednisolon och 91 % av de patienter som behandlades med Entocort. Arten av dessa biverkningar var likartad i båda studiearmarna, men incidensen av glukokortikoidrelaterade biverkningar (såsom akne och månansikte) var lägre hos patienter som behandlades med Entocort.

Studie D9422C0001 var en öppen, okontrollerad studie utformad för att utvärdera Entocort hos 108 pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldern 5 till 17 år) med diagnosen mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och/eller uppåtgående kolon. Median behandlingstid med Entocort var 58 dagar (intervall: 5 dagar till 90 dagar). Patienterna behandlades med Entocort peroralt en gång dagligen beroende på kroppsvikt, patienter som vägde \leq 25 kg fick 6 mg en gång dagligen under 8 veckor; patienter som vägde $>$ 25 kg fick 9 mg en gång dagligen under 8 veckor. Under de 8 behandlingsveckorna sågs en minskning av medelvärdet (\pm SD) för PCDAI-poäng från 19,1 (\pm 10,1) till 9,1 (\pm 8,5), vilket tyder på en förbättring i sjukdomsaktivitet; med en förbättring av medelvärdet (\pm SD) för IMPACT 3-poäng från 132,1 (\pm 18,8) till 140,9 (\pm 16,9). Biverkningar observerades i en liknande frekvens och svårighetsgrad som hos vuxna, och var främst relaterade till Crohns sjukdom, puberteten och möjliga glukokortikosteroidrelaterade biverkningar.

Studie D9422C00001 var en öppen, icke-jämförande studie utformad för att utvärdera Entocort 6 mg en gång dagligen som underhållsbehandling hos 50 pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldrarna 5 till 17 år) med diagnosen mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och/eller uppåtgående kolon som var i klinisk remission (PCDAI \leq 10). Behandlingen bestod av en 12-veckors underhållsbehandlingsfas med 6 mg en gång dagligen och en 2-veckors nedtrappningsfas till 3 mg en gång dagligen. Median behandlingstid med Entocort var 98,5 dagar (intervall: 11 dagar till 135 dagar). De flesta patienter förblev i klinisk remission eftersom det inte var några större förändringar i genomsnittlig sammansatt PCDAI-poäng eller IMPACT 3-poäng. Medelvärde (\pm SD) för PCDAI var 4,85 (3,62) initialt och 6,89 (8,08) efter 12 veckors underhållsbehandling med Entocort 6 mg dagligen. Vid samma tidpunkter var medelvärdet för IMPACT 3-poäng 145,62 (12,43) respektive 146,98 (15,48). Biverkningar observerades i en liknande frekvens och svårighetsgrad som hos vuxna, och var främst relaterade till Crohns sjukdom, puberteten och möjliga glukokortikosteroidrelaterade biverkningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oralt intag av rent, mikroniserat budesonid är absorptionen snabb och är till synes fullständig. Entocort depotkapslar är gelatinkapslar som tas via munnen och som innehåller magsaftresistenta granulat med fördröjd frisättning. Granulat är nästan helt olösliga i magens matsmältningsvätskor. Efter dosering av Entocort upptas en större del av det absorberade läkemedlet i ileum och i colon ascendens. Hos patienter med aktiv Crohns sjukdom är biotillgängligheten efter en singeldos 12–20 %. Hos friska personer är motsvarande siffror 9–12 %.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på cirka 3 liter/kg. Proteinbindningen i plasma är i medeltal 85–90 %. Efter oral dosering av 9 mg budesonid som Entocort depotkapslar är medelvärdet av den maximala plasmakoncentrationen cirka 5–10 nmol/liter, uppnådd efter 3–5 timmar.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande grad (cirka 90 %) av biotransformering vid första passage genom levern till metaboliter med låg glukokortikoid aktivitet. Den glukokosteroida aktiviteten hos de huvudsakliga metaboliterna, 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

Eliminationshastigheten av budesonid givet som kapslar begränsas av absorptionen, och halveringstiden i plasma är ungefär 4 timmar. Metaboliterna utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, huvudsakligen genom njurarna. Ingen intakt budesonid har detekterats i urinen. Budesonid har hög systemisk clearance (ungefär 1,2 liter/min), och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering är i medeltal 2–3 timmar.

Linjäritet

Kinetiken för budesonid är proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

Pediatrisk population

I en studie som jämförde farmakokinetiken för Entocort kapslar hos 8 barn (spridning 9-14 år) och 6 vuxna inducerade Entocort kapslar 9 mg i 7 dagar en systemisk exponering (AUC) som var 17 % högre hos barn än hos vuxna, med maximala koncentrationer (C_{max}) som var 50 % högre hos barn än hos vuxna (genomsnittlig AUC \pm SD: barn 41,3 nmol/liter \pm 21,2; vuxna 35,0 nmol/liter \pm 19,8, genomsnittlig C_{max} \pm SD: barn 5,99 nmol/liter \pm 3,45; vuxna 3,97 nmol/liter \pm 2,11).

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.

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, vilka konstaterats i studier hos hanrättor.

Entocorts toxicitet, främst i matsmältningskanalen, har undersökts hos cynomolgus-apor med upprepade orala doser på upp till 5 mg/kg (cirka 25 gånger större dos jämfört med den rekommenderade dosen för människa) under 6 månader. Inga skadliga effekter på matsmältningskanalen observerades i omfattande patologiska och histopatologiska undersökningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa, acetyltributylcitrat, metakrylsyracopolymer, trietylcitrat (E 1505), Antifoam M, polysorbat 80 (E 433), talk (E 553b), sockerdragér (sackaros och majsstärkelse)

Kapsel: gelatin, titandioxid (E 171), röd, gul och svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 kapslar i HDPE-burk. Locket av polypropen innehåller torkmedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11949

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.9.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 14.8.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.6.2020