

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entocort 2 mg/100 ml tablett og væske til rektalvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Budesonid 2mg/100ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett og væske til rektalvæske, suspensjon.

Entocort består av:

Svakt gul, rund og bikonveks tablett. 115 ml klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Ulcerøs kolitt med utbredelse i endetarm, sigmoideum og den nedadgående del av tykktarmen. Proktitt.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

1 klyster appliseres i endetarmen hver kveld i ca.4 uker. Full effekt oppnås vanligvis innen 2-4 uker. Hvis pasienten ikke er i remisjon etter 4 uker kan behandlingen forlenges til 8 uker. Under administreringen bør pasienten ligge på venstre side og deretter på maven i 5 minutter. Klysteret bør holdes i tarmen så lenge som mulig, helst over natten.

Pediatrisk populasjon

Man har begrenset erfaring med bruk av Entocort klyster til barn.

Det er viktig å instruere pasienten i bruk av Entocort klyster. Se bruksanvisning i punkt 6.6.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor budesonid eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Det kan oppstå bivirkninger som er typiske for systemiske kortikosteroider. Glaukom er en mulig systemisk bivirkning.

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med infeksjoner eller med andre tilstander der glukokortikoider kan forårsake uønskede effekter..

Når pasienter går over fra systemiske kortikosteroider med større systemisk effekt til Entocort klyster, kan de få binyrebarksuppresjon.

Noen pasienter føler seg uvel på en uspesifikk måte ved seponering, f.eks. smerter i muskler og ledd. En generell utilstrekkelig kortikosteroid effekt bør mistenkes dersom det i sjeldne tilfeller oppstår symptomer som tretthet, hodeverk, kvalme og oppkast.

Overgang fra kortikosteroider med sterk systemisk effekt til budesonid klyster vil noen ganger få frem latente allergier tidligere kontrollert av det systemiske legemidlet, f.eks. rhinitt og eksem..

Spesiell forsiktighet kreves ved behandling av pasienter som overføres fra behandling med perorale steroider, da forstyrrelser i den endogene kortisolbalansen (HPA-aksen) kan forventes.

Ved nedsatt leverfunksjon påvirkes budesonids farmakokinetiske egenskaper, med nedsatt eliminasjonshastighet og økt systemisk tilgjengelighet som resultat. Vær oppmerksom på mulige systemiske bivirkninger.

In vivo studier har vist at oral administrering av ketoconazol (en kjent hemmer av CYP3A aktivitet i lever og tarm, se også 4.5) forårsaker en flerfoldig økning av den systemiske tilgjengeligheten av oral budesonid. Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert ketokonazol eller produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Dersom dette ikke er mulig bør perioden mellom administrasjonene bør være så lang som mulig og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes (se også pkt. 4.5).

Når Entocort klyster blir brukt kronisk i usedvanlige høye doser kan det oppstå systemiske kortikosteroideffekter slik som hyperkortisisme og binyrebarksuppresjon. Imidlertid gjør doseringsformen og administrasjonsmåten en vedvarende overdosering lite sannsynlig.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er hypersensitive overfor noen av hjelpestoffene; laktose, metyl-, -propyl-, -parahydroksybenzoat.

Metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E 216) kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forhøyede plasma nivåer og økt effekt av kortikosteroider har blitt rapportert hos kvinner som også behandles med østrogen eller kontraseptiva (p-piller), men ingen slik effekt har blitt observert ved samtidig bruk av budesonid og lav-dose orale antikonseptiva.

Metabolismen av budesonid er i hovedsak mediert via CYP3A4. Hemming av dette enzymet, f. eks. ved bruk av ketoconazol, itraconazol og HIV-proteasehemmere, kan derfor øke den systemiske tilgjengeligheten av budesonid, se 4.4. Slik kombinasjon bør unngås, da det ikke er noen data for å understøtte en doseringsanbefaling. Dersom dette ikke er mulig bør perioden mellom administrasjonene være så lang som mulig og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes.

Da budesonid har lav affinitet til CYP3A4 er det usannsynlig at budesonid hemmer metabolisme av andre legemidler via dette enzymet.

Samtidig behandling med stoffer som induserer CYP3A4 slik som karbamazepin kan redusere budesonideksponering, noe som kan gjøre en doseøkning nødvendig.

Fordi binyrebarkfunksjonen kan undertrykkes, kan en ACTH stimuleringsstest for diagnostisering av hypofyseinsuffisiens vise falske resultater (for lave verdier).

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Som for andre kortikosteroider er budesonid gitt til drektige dyr forbundet med unormal fosterutvikling. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke klarlagt. Som for andre legemidler krever administrasjon av budesonid under graviditet at fordelene for moren veies opp mot risikoen for fosteret.

Amming:

Budesonid utskilles i morsmelk.

Vedlikeholdsbehandling med inhalert budesonid (200 eller 400 mikrogram to ganger daglig) hos ammende kvinner med astma resulterer i ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos barn som ammes. I en farmakokinetisk studie var den estimerte daglige dose for barnet 0,3 % av den daglige dosen for moren, og den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen hos barn var estimert til 1/600 av de observerte plasmakonsentrasjonene hos moren, når man antar fullstendig oral biotilgjengelighet hos barn. Budesonidkonsentrasjonene i plasma hos barn var alle under kvantifiseringsgrensen.

Basert på data fra inhalert budesonid og det faktum at budesonid viser lineære farmakokinetiske egenskaper innen de terapeutiske doseintervallene etter inhalerte, orale og rektale administrasjoner, er eksponering for barn som ammes antatt å være lav ved terapeutiske doser av budesonid. Disse dataene indikerer at budesonid kan brukes under amming.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Entocort klyster antas ikke å påvirke bilkjøring eller betjening av maskiner.

4.8. Bivirkninger

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). En frekvens er definert som ikke kjent hvis den ikke kan anslås utifra tilgjengelige data.

Bivirkninger som kan forekomme med Entocort klyster er angitt i tabellen under:

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon
<i>Endokrine sykdommer</i>	Sjeldne	Tegn eller symptomer på systemisk glukokortikoide effekter, inkludert hypofunksjon av binyrene
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Agitasjon, insomnia, angst
	Sjeldne	Aggresjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Mindre vanlige	Psykomotorisk hyperaktivitet
<i>Øyesykdommer</i>	Sjeldne	Glaukom, katarakt inkludert subkapsulær katarakt, tåkesyn (se også avsnitt 4.4)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige	Gastrointestinale forstyrrelser, f. eks. flatulens, kvalme og diaré
<i>Hud og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Hudreaksjoner (urticaria, eksantem, kløe)
	Sjeldne	Ekkymose
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner som angioødem

De fleste bivirkningene som er nevnt i denne preparatomtalen kan også forventes for andre behandlinger med glukokortikoider.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I sjeldne tilfeller kan tegn eller symptomer på systemiske glukokortikoide effekter oppstå, inkludert hypofunksjon av binyrene, med rektalt administrerte glukokortikosteroider. Symptomene avhenger trolig av dose, behandlingstid, individuell følsomhet og samtidig eller tidligere inntak av glukokortikosteroider.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Rapporter om akutt toksisitet eller dødsfall som følge av overdosering med glukokortikosteroider er sjeldne. Fare for overdosering med Entocort klyster selv ved svært høye doser, er usannsynlig både m.h.t. doseringsform og administrasjonsmåte. Det finnes ikke spesifikt antidot til bruk ved overdosering. Dersom høye doser av Entocort oppløselig tablett ved en feil tas peroralt, kan dette behandles ved magetømming med påfølgende støtte- og symptomatisk behandling.

Brukt i store doser over lengre tid kan systemiske effekter slik som hyperkortikoidisme og adrenal suppressjon oppstå. Hvis denne type endringer oppstår, må dosering av Entocort trappes ned på tilsvarende måte som anbefalt ved nedtrapping av forlenget oral steroid terapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glukokortikoid for lokal behandling. ATC-kode: A07E A06

Budesonid er et glukokortikosteroid med uttalt antiinflammatorisk effekt. Ved administrering av budesonid i form av klyster oppnås lokal effekt; derved reduseres risikoen for systemiske bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

En 4 ukers, enkelt-blind, randomisert, referanse-kontrollert parallellgruppe-studie sammenlignet den kliniske effekten og sikkerheten av glukokortikosteroid-klyster hos 47 barn med ulcerøs kolitt. 23 barn (i alder 7-15 år) ble randomisert og behandlet med Entocort klyster og 24 barn (i alder 6-15 år) med Pred-Clysmat klyster. Den primære effektvariabelen var remisjon, definert ved endoskopiske forbedringer og fravær av kliniske symptomer på ulcerøs kolitt. Remisjonsraten etter 4 uker var 50 % i Entocort-gruppen og 71 % i Pred-Clysmat-gruppen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Den primære sikkerhetsvariabelen var binyresuppresjon, definert ved forandringer i plasmakortisol-nivåer etter ACTH-stimulering. Det var en statistisk signifikant forskjell i andel pasienter med normal binyrefunksjon ved uke 4 (Entocort 73 %, Pred-Clysmat 33 %)(Studie LD-008-0003).

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Systemisk tilgjengelighet etter peroral administrering av budesonid er ca 10 %. Den systemiske tilgjengelighet etter rektal administrering er ca. 15% (interindividuell variasjon fra 3% til 50%). Som forventet av legemidler med høy grad av first pass metabolisme er variasjonen større enn for peroral dosering. Dette skyldes individuelle variasjoner i rektal venøs drenering som fører til hepatisk by-pass. Etter rektal administrering, er absorpsjonen av budesonid rask og vanligvis avsluttet innen 3 timer.

Distribusjon: Budesonid har stort distribusjonsvolum (ca 3 l/kg). Bindingen til plasmaproteiner ligger gjennomgående på 85-90%. Rektal tilførsel av 2 mg budesonid gir en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på ca. 3 nmol/l etter ca. 1,5 timer.

Biotransformasjon: Budesonid gjennomgår en omfattende biotransformasjon ved first pass metabolisme i leveren, og omformes til metabolitter med liten glukokortikoid effekt. Den glukokortikoide effekten hos hovedmetabolittene, 6-β-hydroksybudesonid og 16-α-hydroksyprednisolon, er mindre enn 1 % sammenliknet med budesonid. Metabolismen av budesonid er i hovedsak mediert via CYP3A, en subfamilie av cytokrom 450.

Eliminasjon: Hastigheten ved eliminering av budesonid gitt i form av ENTOCORT-kapsler begrenses av absorpsjonen, og halveringstiden ligger gjennomsnittlig på fire timer. Metabolittene utskilles uforandret eller som konjugater via nyrene. Det er ingen spor etter intakt budesonid i urinen. Budesonid har høy systemisk clearance (ca 1,2 l/min), og gjennomsnittlig plasma halveringstid etter intravenøs dosering er 2-3 timer.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktose, vannfri
Riboflavinatriumfosfat (E 101)
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Natriumklorid
Metylparahydroksybenzoat(E218)
Propylparahydroksybenzoat(E 216)
Vann, rensset

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

I uåpnet pakning: 24 måneder.
Klysteret må brukes umiddelbart etter tilberedning.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5. Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Tabletter i aluminiumsbliester. Oppløsningsmiddel i polyetylenflaske.
Pakken inneholder også individuelt pakkede applikatorer og plastposer.
Pakken består av 7 tabletter budesonid 2,3 mg, 7 flasker med 115 ml isoton væske, 7 applikatorer og 7 plastposer som skal anvendes som håndbeskyttelse.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

I tablett (I) oppløses i 115 ml isoton natriumkloridoppløsning (II).

Bruksanvisning:

1. Skru av lokket på flasken.
2. Trykk en tablett fra blisterarket og slipp den ned i flasken.
3. Skru lokket på igjen og kontroller at den sitter godt fast. Ryst flasken kraftig i minst 15 sekunder eller til tablettene er fullstendig oppløst og det har dannet seg en svakt gulaktig suspensjon.
4. Skru av lokket.
5. Åpne applikatorpakken og skru applikatoren på flasken.
6. Klysteret må brukes umiddelbart etter tilberedning.

7. Tre hånden inn i plastposen og grip rundt flasken.
8. Legg deg på venstre side. Ryst flasken noen ganger.
9. Før applikatorspissen inn i endetarmen og trykk ut mest mulig av flaskens innhold. Trekk ut applikatorspissen. Dra plastposen over flasken (som senere kastes).
10. Rull over på magen og bli liggende slik i 5 minutter. Velg deretter en behagelig sovestilling.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7835

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. mars 1993

Dato for siste fornyelse: 2. mars 2008

10. OPPDATERINGSDATO

29.08.2023