

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entocort depotkapsler 3 mg.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel inneholder:

Budesonid 3 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel med depotegenskaper. Lys grå/rosa, hard gelatin kapsel med sort trykk: CIR 3 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Crohns sykdom: Crohns sykdom lokalisert til ileum og/eller colon ascendens.

Barn ≥ 8 år, med kroppsvekt over 25 kg: Korttidsbehandling av mild til moderat aktiv Crohns sykdom lokalisert til ileum og/eller colon ascendens når induksjon av remisjon ikke har lyktes med enteral ernæring.

Mikroskopisk kolitt: Induksjon av remisjon hos pasienter med mikroskopisk kolitt.

Vedlikeholdsbehandling av alvorlig, tilbakevendende mikroskopisk kolitt, se også pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Crohns sykdom

Voksne:

Aktiv fase: Anbefalt dosering for å oppnå remisjon er 9 mg daglig, gitt som en enkelt dose om morgenen i inntil 8 uker. Dosen bør tas før et måltid.

Vedlikeholdelse av remisjon: Initialt en enkelt dose på 6 mg om morgenen før frokost. Dosen bør holdes på et lavest mulig nivå som er nødvendig for å opprettholde kontroll av symptomer. Ved langvarig behandling kan justeringer av dosen være nødvendig avhengig av sykdomsaktiviteten. For å erstatte prednisolon hos steroidavhengige pasienter anbefales en daglig dose på 6 mg, gitt om morgenen. Ved oppstart av behandling med Entocort skal dosen prednisolon trappes ned. Behandlingen bør trappes gradvis ned før seponering, f.eks. med 3mg hver annen uke.

Barn ≥ 8 år, med kroppsvekt over 25 kg:

En pediater med kompetanse og erfaring i å behandle barn med Crohns sykdom bør være ansvarlig for behandlingen.

Anbefalt dose ved mild til moderat aktiv Crohns sykdom er 9 mg (3 depotkapsler) daglig, gitt som en enkelt dose om morgenen i inntil 8 uker. Full effekt oppnås vanligvis i løpet av 2-4 uker. Så snart symptomkontroll er oppnådd, bør behandlingen trappes gradvis ned til laveste effektive dose. Budesonid kan, som alle steroider, maskere tegn på mukosal inflammasjon; en nedtrapping til laveste effektive dose, må derfor relateres ikke bare til åpenbare kliniske symptomer, men også til de mest sensitive markørene på inflammasjon (fekalt kalprotektin eller mukosal biopsi). Det finnes ingen erfaring fra behandling lenger enn 12 uker.

Mikroskopisk kolitt

Voksne:

Aktiv fase: Anbefalt dose er 9 mg en gang daglig om morgenen (tilsvarende 3 depotkapsler) i inntil 8 uker. Nedtrapping i de siste 2 ukene anbefales.

Vedlikeholdelse av remisjon: Vedlikeholdsbehandling anbefales kun hvis symptomatisk behandling har utilstrekkelig effekt. Anbefalt maksimal dose er 6 mg (2 depotkapsler) en gang daglig. Laveste effektive dose skal etterstrebes. Effekten av behandlingen skal regelmessig vurderes for å avgjøre om behandling er nødvendig.

Depotkapslene skal tas om morgenen.

Administrasjonsmåte

Depotkapslene svelges hele med vann. Depotkapslene kan åpnes, men innholdet må ikke tygges.

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, hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom eller katarakt, med familiær diabetes eller familiært glaukom, eller med andre tilstander der glukokortikoider kan forårsake bivirkninger.

Ved overgang fra systemisk kortikosteroider med større systemisk effekt til budesonid kapsler, kan pasienter 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 vil noen ganger få frem latente allergier tidligere kontrollert av det systemiske legemidlet, f.eks. rhinitt og eksem.

Vannkopper og meslinger kan få et alvorligere forløp hos pasienter som står på perorale glukokortikoider. Hos pasienter som ikke har hatt disse sykdommene, bør det utvises spesiell forsiktighet for å unngå smitte. Ved en eventuell smitte kan behandling med varicella/zoster-

immunglobulin (VZIG), eventuelt pooled intravenøs immunglobulin (IVIG), være indisert. Dersom pasienten får vannkopper, kan behandling med et antiviralt middel være aktuelt.

Kortikosteroider kan nedsette stressresponsen i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen). Dersom pasienten gjennomgår kirurgi eller utsettes for andre stress-situasjoner, anbefales det å gi et systemisk glukokortikoid som tilleggsbehandling.

Ved nedsatt leverfunksjon påvirkes budesonids farmakokinetiske egenskaper, med nedsatt eliminasjonshastighet og økt oral 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 pkt 4.5 Interaksjoner) 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 fordelene 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 behandlingene være så lang som mulig og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes (se også pkt. 4.5). Etter store inntak av grapefruktjuice (som hemmer CYP3A-aktivitet hovedsakelig i tarmmukosa), vil den systemiske tilgjengeligheten av budesonid omtrent fordobles. Som for andre legemidler primært metabolisert via CYP3A, bør regelmessig inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice unngås i forbindelse med budesonid administrasjon. Andre juicetyper slik som appelsinjuice eller eplejuice hemmer ikke CYP3A. Se også pkt. 4.5.

Når Entocort depotkapsler blir brukt kronisk i usedvanlige høye doser kan det oppstå systemiske kortikosteroideffekter som hyperkortisisme og binyre suppressjon.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topiske 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 topiske kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdommer må følges nøye med tanke på mulige steroidbivirkninger som for eksempel adrenal suppressjon og vekstretardasjon. Se pkt. 4.2 for bruk dosering hos barn.

Innvirkning på vekst

Det er anbefalt at høyden på barn som får forlenget behandling med kortikosteroider blir kontrollert regelmessig. Dersom veksten reduseres bør behandlingen vurderes på nytt. Nyten av kortikosteroid-behandling og mulig risiko for vekstsuppresjon må nøye vurderes. Langtidsstudier er ikke blitt gjennomført hos barn som behandles med Entocort-kapsler.

Entocort inneholder sakkarose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Entocort inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forhøyede plasmanivåer 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 CYP3A. Hemming av dette enzymet, f. eks. ved bruk av ketokonazol, itrakonazol 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 behandlingene være så lang som mulig og en reduksjon av budesonid-dosen kan også vurderes.

I anbefalte doser påvirker ikke omeprazol farmakokinetikken til oral budesonid, derimot har cimetidin en liten men klinisk ubetydelig effekt.

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 f.eks karbamazepin kan redusere budesonid eksponering, noe som kan gjøre en doseøkning nødvendig.

Fordi binyrebarkfunksjonen kan undertrykkes, kan en ACTH stimulerings-test 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 inhalert, oral og rektal administrasjon, er eksponering hos 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 depotkapsler påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller betjene 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.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon
	Vanlige	Hemming av immunsystemet
	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner som angioødem
Endokrine sykdommer	Vanlige	Hemming av egenutsondring av ACTH- og kortisol. Cushinglignende symptomkomplekser
	Svært sjeldne	Veksthemming
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Adferdsendringer som nervøsitet, insomni, humørsvingninger og depresjon.
	Mindre vanlige	Angst
	Sjeldne	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Tremor, psykomotorisk hyperaktivitet
Øyesykdommer	Sjeldne	Glaukom, katarakt inkludert subkapsulær katarakt, tåkesyn (se også avsnitt 4.4)
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Dyspepsi
Hud og underhudssykdommer	Vanlige	Hudreaksjoner (urtikaria, eksantem, eksem pruritus)
	Sjeldne	Ekkymose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelkramper
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menstruasjonsforstyrrelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som er typiske for systemiske glukokortikosteroider (f.eks. cushinglignende symptomer og veksthemming) kan oppstå. Disse bivirkningene er avhengige av dose, behandlingstid, individuell følsomhet og samtidig og tidligere inntak av glukokortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Systemiske og inhalerte kortikosteroider, inkludert Entocort, kan føre til en reduksjon i veksthastigheten hos pediatriske pasienter. Det er ikke utført langsiktige studier av pediatriske pasienter som er behandlet med Entocort kapsler. Basert på tilgjengelige data fra kortsiktige studier (se avsnitt 5.1) er den generelle observerte sikkerhetsprofilen for Entocort hos pediatriske pasienter konsistent med sikkerhetsprofilen hos voksne.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Rapporter om akutt toksisitet eller død som følge av overdosering med glukokortikosteroider er sjeldne. Akutt overdosering med Entocort antas derfor ikke å være et klinisk problem, selv ved unormalt høye doser. Ved tilfeller av akutt overdosering finnes ikke spesifikt antidot.

Behandling: Umiddelbar magetømming etterfulgt av symptomatisk behandling og støttebehandling. Ved kronisk bruk av store doser kan det inntreffe systemiske kortikosteroide virkninger som hyperkortisisme og nedsatt binyrefunksjon. Dersom det skulle forekomme slike endringer, må Entocort seponeres i samsvar med godkjent praksis for seponering av langvarig peroral behandling med systemiske steroidpreparater.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokalt virkende kortikosteroider, ATC- kode: A07E A06

Gelatinkapsel fylt med magesaftresistente granulatkorn med depotvirkning til peroral bruk. Granulatkornene er praktisk talt uløselige i magesaft og kjennetegnes ved at virkestoffet (budesonid) frigis først i ileum og den oppstigende delen av kolon.

Kliniske data indikerer at ENTOCORT kan ha lokal effekt. Virkningsmekanismen ved behandling av Crohns sykdom er ikke helt klarlagt, men budesonid gitt peroralt blokkerer tilstrømning av inflammatoriske celler og hemmer frisetting av inflammatoriske mediatorer ved påvirkning av arachidonsyremetabolismen. ENTOCORT 9 mg gir sammenlignet med prednisolon 40 mg likeverdig

klinisk remisjonsfrekvens hos pasienter med Crohns sykdom av mild til moderat grad, men signifikant mindre påvirkning av HPA-aksen.

Beinmineraltetthet

I en subgruppeanalyse av voksne steroidnaive pasienter, der man undersøkte beinmineraltettheten ved behandling med Entocort depotkapsler eller prednisolon i opptil 2 år, resulterte behandling med Entocort i signifikant mindre beintap enn prednisolonbehandling. Hos tidligere steroidbehandlede pasienter så man ingen forskjell mellom behandlingsgruppene.

Langtidsstudier med Entocort depottabletter er ikke gjort i barn.

Gjennomsnittlig plasmakortisol (AUC_{0-24h}) sank med 64 % (range 37-92 %) hos barn og med 50 % (range 18-89 %) hos voksne etter en ukes behandling.

Pediatrik populasjon

HPA-aksefunksjon. Ved anbefalte doser forårsaker Entocort-kapsler signifikant mindre effekt enn prednisolon 20-40 mg daglig på plasmakortisol om morgenen, på 24-timer plasmakortisol (AUC_{0-24}) og på 24-timer urinkortisol. ACTH-tester har også vist at Entocort-kapsler sammenlignet med prednisolon, har signifikant mindre virkning på binyrefunksjonen. Barn med Crohns sykdom har litt høyere systemisk eksponering og kortisolsuppresjon enn voksne med Crohns sykdom.

Langtidsstudier har ikke blitt utført hos barn som behandles med Entocort-kapsler. I en studie som evaluerte effekten av Entocort-kapsler på kortisolsuppresjon hos 8 barn (i alder 9-14 år) og 6 voksne, induserte en oral administrasjon av 9 mg Entocort-kapsler i 7 dager en gjennomsnittlig kortisolsuppresjon ($\pm$ SD) på 64 % ($\pm$ 18 %) hos barn og 50 % ($\pm$ 27%) hos voksne sammenliknet med baseline-verdier. Ingen kliniske relevante funn med hensyn til sikkerhet har blitt rapportert. (Studie 08-3044). En studie utført hos barn med mild til moderat Crohns sykdom ($CDAI \geq 200$) sammenliknet aktiviteten av Entocort-kapsler ved en dose på 9 mg en gang daglig med den til prednisolon administrert ved trinnvis reduserte doser fra 1 mg/kg. 22 pasienter ble behandlet med Entocort-kapsler og 26 pasienter ble behandlet med referanse legemidlet prednisolon. Etter 8 ukers behandling nådde 70,8 % av pasientene som ble behandlet med prednisolon endepunktet ($CDAI \leq 150$) sammenliknet med 54,5 % av personene som ble behandlet med Entocort. Forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p=0,13$). I løpet av studien ble bivirkninger observert hos 96 % av pasientene som ble behandlet med prednisolon og hos 91 % av pasientene som ble behandlet med Entocort. Typen av disse bivirkningene var like i begge studiearmene, men insidensen av glukokortikoid-relaterte bivirkninger (slik som akne og måneansikt) var lavere hos pasienter som ble behandlet med Entocort (Studie SD-008-3037).

Studien D9422C0001 var en åpen, ukontrollert studie som ble utarbeidet for å evaluere Entocort hos 108 pediatriske pasienter (barn og ungdom fra 5 til 17 år), som var diagnostisert med mild til moderat Crohns sykdom i ileum og/eller den oppadstigende tykktarmen. Medianvarigheten for behandlingseksponering med Entocort var på 58 dager (område: 5 dager til 90 dager). Pasientene ble dosert med oral Entocort én gang daglig i henhold til kroppsvekt. Pasienter med en vekt på ≤ 25 kg fikk 6 mg én gang daglig i 8 uker; pasienter med en vekt på > 25 kg fikk 9 mg én gang daglig i 8 uker. I løpet av de 8 behandlingssukene forekom en reduksjon i ($\pm$ SD) PCDAI-middelresultat fra 19,1 ($\pm$ 10,1) til 9,1 ($\pm$ 8,5), som indikerer en forbedring i sykdomsaktiviteten; med en forbedring i ($\pm$ SD) IMPACT 3-middelresultat fra 132,1 ($\pm$ 18,8) til 140,9 ($\pm$ 16,9). Bivirkninger var hovedsakelig forbundet med Crohns sykdom, pubertet og mulige kortikosteroid-relaterte bivirkninger.

Studien D9422C00002 var en åpen, ikke-komparativ studie som ble utarbeidet for å evaluere bruk av Entocort 6 mg én gang daglig som vedlikeholdsbehandling hos 50 pediatriske pasienter (barn og ungdom fra 5 til 17 år), som var diagnostisert med mild til moderat Crohns sykdom i ileum og/eller den oppadstigende tykktarmen, som var i klinisk remisjon ($\text{PCDAI} \leq 10$). Behandlingen besto av en fase på 12 uker med vedlikeholdsbehandling med 6 mg én gang daglig, og en 2 ukers nedtrappingsfase til 3 mg én gang daglig. Medianvarigheten for behandlingseksposering med Entocort var på 98,5 dager (område: 11 dager til 135 dager). De fleste pasientene forble på det kliniske remisjonsstadiet, uten store endringer i samlet PCDAI-middelresultat eller IMPACT 3-resultat. PCDAI-middelresultat (SD) var på 4,85 (3,62) ved baseline og 6,89 (8,08) etter 12 ukers vedlikeholdsbehandling med Entocort 6 mg daglig. På de samme tidspunktene var IMPACT3-middelresultatet henholdsvis 145,62 (12,43) og 146,98 (15,48). Bivirkninger var hovedsakelig forbundet med Crohns sykdom, pubertet og mulige kortikosteroid-relaterte bivirkninger.

Kollagen kolitt

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte induksjonsstudier med 6 og 8 ukers varighet, undersøkte klinisk og histologisk effekt av Entocort 9 mg/dag i behandling av kollagen kolitt. I den første studien ble 23 pasienter randomisert med Entocort 9 mg/dag, og 22 pasienter med placebo i 6 uker. Frekvensen av klinisk remisjon var signifikant høyere ($p < 0,001$) i Entocortgruppen enn i placebogruppen, 86, 9 % sammenlignet med 13,6 %. Histologisk forbedring ble observert hos 14 pasienter i Entocortgruppen (60, 9%) og en pasient i placebogruppen (4,5 %, $p < 0,001$). I den andre studien ble 10 pasienter randomisert med Entocort i 8 uker (9 mg/dag i 4 uker, 6 mg/dag i 2 uker og 3 mg/dag i 2 uker) og 10 med placebo. Alle 10 pasienter som fikk Entocort hadde en klinisk respons sammenlignet med to pasienter i placebogruppen ($p < 0,001$).

To åpne studier (innkjøringsfasen av randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte vedlikeholdsstudier) undersøkte effekten av Entocort 9 mg/dag i løpet av 6 uker. I den første studien oppnådde 46 pasienter (96 %) klinisk remisjon innen 2-30 dager (gjennomsnitt 6,4), med markerte forbedringer i avføringskonsistens. I den andre studien, var 34 pasienter (81 %) av 42 pasienter som ble inkludert, i klinisk remisjon (med gjennomsnittsfrekvens for avføring, tre eller færre per dag) ved uke 6.

To randomiserte, dobbeltblinde studier undersøkte vedlikehold i 24 uker/6 måneder med 6 mg budesonid etter induksjon til remisjon (åpen studie) med 9 mg budesonid i 6 uker. I den første studien var antall pasienter i remisjon 13 av 17 (76, 5 %) etter vedlikeholdsbehandling med budesonid sammenlignet med 2 av 17 (12 %) av de som fikk placebo. I den andre studien var antall tilbakefall 6 av 23 (26 %) for budesonidbehandlede pasienter og 15 av 23 (65 %) for placebobehandlede pasienter.

Lymfatisk kolitt

En randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie har blitt utført for 15 pasienter med lymfatisk kolitt. Elleve pasienter ble behandlet med Entocort 9 mg/dag og fire pasienter fikk placebo i 8 uker. En klinisk respons (definert som minst 50 % forbedring i frekvensen av tarmbevegelser) ble observert i 25 % av placebogruppen sammenlignet med 91 % i Entocortgruppen ($p = 0,03$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral dosering med vanlig mikronisert budesonid skjer det en rask og tilsynelatende fullstendig absorpsjon. En vesentlig del av det absorberte legemidlet opptas i ileum og den oppstigende delen av kolon. Etter en enkeltdose ENTOCORT hos pasienter med aktiv Crohns sykdom, er den systemiske tilgjengeligheten 12-20 %. Hos friske individer er den tilsvarende systemiske tilgjengeligheten 9-12 %.

Etter åtte ukers gjentatt dosering nærmer den systemiske tilgjengeligheten seg samme verdi som hos friske individer.

Ved anbefalt dosering viste en studie at barn (n=8, 9-14 år) hadde en noe høyere AUC og $C_{\max}$ enn voksne (n=6, 21-52 år). AUC var 41 nmol/L * t (range 13-75) hos barn og 35 nmol/L * t (range 12-63) hos voksne. $C_{\max}$ var 6 nmol/L hos barn og 4 nmol/L hos voksne. Gjennomsnittlig systemisk biotilgjengelighet hos barn var 9 % (range 3-17 %) og hos voksne 11 % (range 3-21 %). Totalclearance var noe saktere hos barn (0.81 L/min) sammenliknet med hos voksne (1.02 L/min). Den vektkorrigerte clearance var imidlertid ca. 30 % høyere hos barn.

Distribusjon

Budesonid har stort distribusjonsvolum (ca 3 l/kg). Bindingen til plasmaproteiner ligger gjennomgående på 85-90%. Etter en peroral dose ENTOCORT 9 mg, ligger den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjonen etter 3-5 timer på ca 5-10 nmol/l.

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 eliminasjon 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).

Pediatrisk populasjon

I en studie som sammenlignet farmakokinetikken til Entocort-kapsler hos 8 barn (i alder 9-14 år) og 6 voksne induserte Entocort-kapsler 9 mg i 7 dager en systemisk eksponering (AUC) som var 17 % høyere hos barn enn hos voksne, med maksimum-konsentrasjoner ($C_{\max}$) 50 % høyere hos barn enn hos voksne (gjennomsnittlig AUC $\pm$ SD: barn 41,3 nmol/l $\pm$ 21,2, voksne 35,0 nmol/l $\pm$ 19.8. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ $\pm$ SD: barn 5,99 nmol/l $\pm$ 3.45; voksne 3,97 nmol/l $\pm$ 2,11).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den toksiske virkningen av ENTOCORT, først og fremst på mage-tarmkanalen, er undersøkt hos cynomolgus-aper som fikk gjentatte perorale doser på inntil 5 mg/kg kroppsvekt (inntil 25 ganger anbefalt døgndose hos mennesker) i opptil seks måneder. Det ble ikke observert noen virkning på mage-tarmkanalen ved de patologiske undersøkelsene, verken med det blotte øye eller histopatologisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold:
Etylcellulose

Acetyltributylsitrat
Metakrylsyre-kopolymer
Trietylsitrat
Antifoam M
Polysorbat 80
Talkum
Sukkerkuler (sakkarose og maisstivelse)

Kapselskall:

Gelatin
Flytende parafin
Silisiumdioksid
Natriumlaurylsulfat
Titandioksid
Jern(III)oksid
Jern(III)oksidhydroksid
Jern(II,III)oksid

Blekk:

Ammoniumhydroksid
Jern(II,III)oksid
Kaliumhydroksid
Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjent uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Depotkapslene skal oppbevares i boksen. Korken må skrues godt fast etter bruk. Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 kapsler i tablettboks av polyetylen, med skrukork av polypropylen. Skrukorken inneholder tørkemiddel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

94-3348

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 1996

Dato for siste fornyelse: 28. september 2011

10. OPPDATERINGSDATO

25.03.2024