

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entocort 3 mg hårda depotkapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depotkapsel innehåller 3 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel.

Hårda, opaka gelatinkapslar, grå/rosa, märkta CIR 3 mg.

Entocort depotkapslar innehåller magsaftresistent granulat med fördröjd frisättning. Den aktiva substansen löses ut först i ileum och colon ascendens.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mild till måttlig Crohns sjukdom i ileum och colon ascendens.

Aktiv mikroskopisk kolit.

Underhållsbehandling av svår, recidiverande mikroskopisk kolit se även 4.2.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

För patienter med sväljningssvårigheter kan kapseln öppnas och innehållet sväljas blandad med en matsked äppleamos. Kapselinnehållet får inte sönderdelas eller tuggas.

#### Dosering

##### *Vuxna*

Dosen skall anpassas till sjukdomsaktiviteten.

*Crohns sjukdom:* Den rekommenderade dosen vid aktiv lindrig till måttlig Crohns sjukdom är 9 mg (3 depotkapslar) dagligen under 8 veckor.

Full effekt uppnås vanligtvis inom 2-4 veckor. Depotkapslarna skall tas på morgonen. Depotkapslarna skall sväljas hela.

Den rekommenderade dosen vid sjukdomsremission är 6 mg (2 depotkapslar) dagligen.

Vid ersättning av prednisolon hos steroidberoende patienter rekommenderas 6 mg dagligen. När behandlingen med Entocort depotkapslar påbörjas ska prednisolondosen trappas ned.

##### *Mikroskopisk kolit:*

Aktiv sjukdom:

Den rekommenderade dosen vid aktiv sjukdom är 9 mg (3 depotkapslar) en gång dagligen under 8 veckor. Nedtrappning under de två sista veckorna rekommenderas.

Underhållsbehandling:

Underhållsbehandling rekommenderas endast om symtomatisk behandling har otillräcklig effekt. Den rekommenderade maximala dosen vid underhållsbehandling är 6 mg (2 depotkapslar) en gång dagligen.

Den lägsta effektiva dosen ska eftersträvas. Effekten av behandling ska regelbundet utvärderas för ställningstagande om fortsatt behandling är nödvändig.

Depotkapslarna skall tas på morgonen.

*Äldre*

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

*Pediatrik population*

*Barn ≥ 8 år, med en kroppsvikt över 25 kg:* Den rekommenderade dosen vid aktiv, lindrig till måttlig Crohns sjukdom är 9 mg (3 depotkapslar) dagligen under 8 veckor. Full effekt uppnås vanligtvis inom 2-4 veckor. Depotkapslarna skall tas på morgonen.

Det finns ingen erfarenhet från behandling längre än 12 veckor.

*Patienter med leversjukdom*

Nedsatt leverfunktion ökar den systemiska tillgängligheten av budesonid.

Dosen kan behöva ökas, eller tillägg av systemisk glukokortikosteroidbehandling ges, vid stressituationer, feber och påfrestningar. Diabetiker kan behöva högre insulindos vid glukokortikosteroidbehandling.

Utsättande av preparatet bör ske successivt, se avsnitt 4.4.

### **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, magsår, glaukom eller katarakt eller med hereditet för diabetes eller glaukom eller andra tillstånd då kortikosteroider kan ge oönskade effekter.

När patienter överförs från systemisk kortikosteroidbehandling med högre systemisk effekt till Entocort kapslar, kan de få binjurebarkssuppression.

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

Utsättande av dosen bör ske successivt eftersom den egna ACTH-insöndringen kan vara nedsatt efter längre tids behandling med Entocort. 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 depotkapslar ersätter en systemisk steroidbehandling avslöjas ibland allergier, till exempel rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

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

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Metabolismen av budesonid medieras huvudsakligen genom CYP3A. 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 depotkapslar i höga doser kan systemiska glukokortikoideffekter uppträda, såsom hyperkorticism och hämning av binjurebarksfunktionen.

Erfarenheter av behandling med budesonid eller andra glukokortikoider vid förnyat skov av Crohns sjukdom efter längre tids behandling är begränsad.

Direkt jämförande studier av effekt/biverkningar mellan längre tids behandling med budesonid jämfört med pulsativ behandling med glukokortikoider saknas.

#### 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

Försiktighet vid behandling av växande individer. Kontroll av längdtillväxt rekommenderas hos barn och ungdomar.

#### 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**

Vid rekommenderade doser påverkar inte omeprazol farmakokinetiken för oralt budesonid, medan cimetidin har en svag men kliniskt betydelselös 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.

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.

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

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

##### *Graviditet*

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.

##### *Amning*

Budesonid utsöndras i bröstmjölk.

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 inom de terapeutiska dosintervallen efter 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 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar som har setts vid behandling med Entocort kapslar visas i tabellen nedan.

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).

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

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 kapslar 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 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: glukokortikosteroid för lokal behandling, ATC-kod: A07EA06

#### Verkningsmekanism

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska data indikerar att Entocort har en starkt antiinflammatorisk lokal effekt. Entocort ger jämfört med prednisolon 40 mg en likvärdig klinisk remissionsfrekvens hos patienter med lindrig till måttlig sjukdom (CDAI score < 450), men i rekommenderade doser signifikant mindre påverkan på HPA-axeln (både på morgonplasmakortisolvärdet och 24-timmars plasma- och urinkortisol) och systemiska inflammatoriska markörer, blodglukos och serumalkaliskt fosfat.

ACTH-tester har visat signifikant mindre påverkan på binjurefunktionen vid rekommenderad dosering än efter behandling med prednisolon 40 mg.

I en subgruppsanalys av vuxna steroidnaiva patienter, där bentätheten kontrollerades under två år, visade behandlingen med Entocort depotkapslar signifikant mindre grad av urkalkning av ben än vid behandling med prednisolon. Hos tidigare steroidbehandlade patienter sågs ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Den beräknade dosen av budesonid som behövs för att undertrycka plasmakoncentrationerna av kortisol lika mycket som 20 mg prednisolon är 29 mg - 3 gånger den maximala dagliga dosen av budesonid.

### Pediatrik population

Långtidsstudier har inte genomförts på barn som behandlats med Entocort kapslar. I en studie som utvärderade effekten av Entocort kapslar på kortisol-suppression hos 8 barn (spridning 9-14 år) och 6 vuxna, inducerade oral administrering av 9 mg Entocort kapslar i 7 dagar en genomsnittlig kortisol-suppression ( $\pm$ 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, pubertet och möjliga glukokortikosteroidrelaterade biverkningar.

Studie D9422C00002 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, pubertet och möjliga glukokortikosteroidrelaterade biverkningar.

#### Kollagen kolit:

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade induktionsstudier med sex respektive åtta veckors behandlingstid undersökte den kliniska och histologiska effekten av Entocort 9 mg/dag vid behandling av kollagen kolit. I den första studien randomiserades 23 patienter till Entocort 9 mg/dag och 22 patienter till placebo under 6 veckor. Den kliniska remissionsfrekvensen var signifikant högre ( $p < 0,001$ ) i Entocortgruppen jämfört med placebogrupperna, 86,9 % respektive 13,6 %. Histologisk förbättring observerades hos 14 patienter i Entocortgruppen (60,9 %), och hos en patient i placebogrupperna (4,5 %;  $p < 0,001$ ). I den andra studien randomiserades 10 patienter till Entocort under 8 veckor (9 mg/dag i 4 veckor, 6 mg/dag i 2 veckor och 3 mg/dag i 2 veckor) och tio till placebo. Alla 10 patienter som fick Entocort svarade kliniskt jämfört med två i placebogrupperna ( $p < 0,001$ ).

Två öppna studier (induktionsfasen av randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade underhållsstudier) undersökte effekten av Entocort 9 mg/dag under 6 veckor. I den första studien uppnådde 46 patienter (96 %) klinisk remission inom 2-30 dagar (medelvärde 6,4), med markerad

förbättring i avföringskonsistens. I den andra studien, var 34 patienter (81 %) av de 42 patienterna som påbörjade studien i klinisk remission (genomsnittlig avföringsfrekvens, tre eller färre per dag) vid vecka 6.

#### Lymfocytär kolit:

En randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie genomfördes hos 15 patienter med lymfocytär kolit. Elva försökspersoner behandlades med Entocort 9 mg/dag och fyra patienter fick placebo under 8 veckor. Ett kliniskt svar (definierat som minst 50 % förbättring i frekvensen tarmtömningar) sågs i 25 % i placebogruppen jämfört med 91 % i Entocortgruppen ( $p=0,03$ ).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oralt intag av rent, mikroniserat budesonid är absorptionen snabb och är till synes fullständig. Efter dosering av Entocort depotkapslar 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%.

Barn tycks få något högre plasmakoncentrationer av budesonid än vuxna vid rekommenderad dosering.

### 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 Entocort depotkapslar 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.

### Pediatrik 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 minskad ökning av kroppsvikt och atrofi av lymfoid vävnad och binjurebark, är



mindre uttalade eller 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 hanråttor i en carcinogenicitetsstudie kunde inte verifieras i en upprepad studie, i vilken incidensen av gliom inte skiljde mellan någon av grupperna med aktiv behandling (budesonid, prednisolon, triamcinolonacetonid) och kontrollgrupperna.

Leverförändringar (primära hepatocellulära neoplasmer) observerade hos hanråttor i den ursprungliga carcinogenicitetsstudien noterades igen i en upprepad studie med budesonid och referenskortikosteroiderna. Dessa effekter är sannolikt relaterade till en receptoreffekt och representerar således en klasseffekt.

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**

Acetyltributylcitrat  
Metakrylsyracopolymer  
Trietylcitrat (E1505)  
Etylcellulosa  
Antifoam M  
Polysorbat 80 (E 433)  
Talk (E 553b)  
Sackaros  
Majsstärkelse

*Kapselhöljet innehåller:*

Gelatin  
Flytande paraffin  
Kolloidal kiseldioxid  
Natriumlaurilsulfat  
Titandioxid (E 171)  
Järnoxid (E 172)  
Ammoniumhydroxid  
Kaliumhydroxid  
Shellack

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Tillslutes väl. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Plastburk (HDPE), 50 eller 100 kapslar. Locket innehåller torkmedel.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Str. 80  
79618 Rheinfeldern  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12247

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

Datum för det första godkännandet: 1995-03-17  
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-03-17

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-11-12