

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entocort 2 mg tablett och vätska till rektalsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (115 ml) innehåller cirka 2 mg budesonid.

Totala mängden budesonid i en dos färdigblandad rektalsuspension (115 ml) är 2,3 mg. Vid administreringen av rektalsuspensionen stannar en restvolym kvar i förpackningen. Detta gör att den administrerade dosen budesonid blir cirka 2 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett och vätska till rektalsuspension.

Entocort rektalsuspension består av två delar: en dispergerbar tablett, innehållande mikroniserad budesonid, och en isoton vätska. Rektalsuspensionen beredes före användning.

Tabletten är rund och svagt gul.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit, proktit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

1 dos färdigblandad rektalsuspension à 2 mg appliceras i ändtarmen varje kväll i cirka 4 veckor. Full effekt uppnås vanligtvis inom 2-4 veckor. Behandlingen kan utsträckas till 8 veckor om så krävs.

Äldre

Dosering som ovan.

Pediatrisk population

Det finns för närvarande ingen erfarenhet av behandling av barn med Entocort rektalsuspension.

Patienter med leversjukdom

Nedsatt leverfunktion ökar den systemiska tillgängligheten av budesonid.

Administreringssätt

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

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 eller andra tillstånd då kortikosteroider kan ge oönskade effekter.

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

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

När Entocort rektalsuspension ersätter en systemisk steroidbehandling avslöjas ibland allergier, t ex rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen. Dessa allergier bör kontrolleras symtomatiskt med ett antihistamin och/eller med lokal behandling.

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

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

Vid långvarig användning av Entocort i höga doser kan systemiska glukokortikoideffekter uppträda, såsom hyperkorticism och hämning av binjurebarksfunktionen. Om detta inträffar, skall doseringen av Entocort utsättas gradvis på samma sätt som efter längre tids användning av orala glukokortikosteroider. Doseringsformen och administreringssättet gör att det är osannolikt att man under längre tid överdoserar Entocort rektalsuspension.

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.

Entocort rektalsuspension innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av budesonid medieras primärt av CYP3A.

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

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

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

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som också behandlats med östrogener och kontraktiva 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-stimuleringstest 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 bröstmjolk.

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 rektalsuspension 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:			Tecken eller symtom på systemiska glukokortikosteroideffekter, inklusive binjurehypofunktion.	
Psykiska störningar:	Depression.	Oro, sömnlöshet, ångest.	Aggression	
Centrala och perifera nervsystemet:		Psyko-motorisk hyperaktivitet.		
Ögon:			Glaukom, katarakt inklusive subkapsulär katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4).	
Magtarmkanalen:	Gastrointestinala störningar, t.ex. flatulens, illamående, diarré.			
Hud och subkutan vävnad:	Hudreaktioner (urtikaria, exantem).		Ekkymos	

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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.

Vid behov symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Givet rektalt utövar budesonid en lokal antiinflammatorisk effekt på tarmslemhinnan.

Verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av ulcerös kolit är inte helt klarlagd. Antiinflammatorisk verkan såsom inhibering av frisättning av inflammationsmediatorer och inhibering av cytokinmedierade immunsvår är sannolikt viktig. Egeneffekten av budesonid, mätt som affinitet till glukokortikoidreceptorn, är omkring 15 gånger högre än den för prednisolon.

Klinisk effekt och säkerhet

I rekommenderade doser kan Entocort rektalsuspension i sällsynta fall ge kliniskt betydelsefulla förändringar i basala plasmakortisolnivåer eller i svaret på ACTH-stimulering. Effekterna på morgonplasmakortisol och binjurefunktion är signifikant mindre än med prednisolon klysm 25 mg dagligen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från akuta, subakuta och kroniska toxicitetsstudier visar att de systemiska effekterna av budesonid, t ex 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, triamcinolonacetomid) 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

1 tablett till rektalsuspension innehåller:

Vattenfri laktos 263 mg, laktosmonohydrat 1,3 mg, riboflavinatriumfosfat (E101), krospovidon, kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat.

1 ml vätska till rektalsuspension innehåller:

Natriumklorid, metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216), vatten, renat.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Färdigberedd rektalsuspension skall användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna till rektalsuspensionen är förpackade i blister av aluminium.
Vätskan till rektalsuspensionen är förpackad i en LD-polyetylenflaska.
Förpackningen innehåller även individuellt förpackade applikatorer och plastpåsar.
Förpackningen består av 7 tabletter à 2,3 mg budesonid, 7 flaskor isoton vätska à 115 ml, 7 st applikatorer och 7 st plastpåsar att användas som handskydd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning ska 1 tablett lösas i 1 flaska med vätska, genom att tablett läggs i flaskan som sedan skakas om kraftigt tills tablett lösts upp och en gulaktig suspension har bildats. Bifogad plastpåse används som handskydd då rektalsuspensionen ges i ändtarmen och dras sedan över flaskan som rektalsuspensionen varit i och kastas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11679

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1992-12-04
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-12-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-03-08