

Entocort®

M R F

Tillotts Pharma

Tablett och vätska till rektal suspension 2 mg

(Tabletten är rund och svagt gul. Vätskan är klar och färglös.)

Glukokortikosteroid för lokal behandling

Aktiv substans:

Budesonid

ATC-kod:

A07EA06

Läkemedel från Tillotts Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-01-07

Indikationer

Ulcerös kolit, proktit.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot något hjälpämne.

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.

Pediatrik 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.

Administreringsätt

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.

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 Interaktioner).

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 administrerings sättet gör att det är

osannolikt att man under längre tid överdoserar Entocort rektalsuspension.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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.

Interaktioner

Metabolismen av budesonid medieras primärt av CYP3A. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itrakonazol och HIV proteashämmare, kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger, se Varningar och försiktighet. 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-stimuleringstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

Graviditet

Kategori B:3.

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

Grupp II.

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.

Trafik

Entocort har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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	

			glukokortikosteroid effekter, inklusive binjurehypofunktion.	
Psykiska störningar:	Depression.	Oro, sömnlöshet, ångest.	Aggression	
Centrala och perifera nervsystemet:		Psyko-motorisk hyper-aktivitet.		
Ögon:			Glaukom, katarakt inklusive subkapsulär katarakt, dimsyn (Se även avsnitt Varningar och försiktighet).	
Magtarmkanalen:	Gastrointestinala störningar, t.ex. flatulens, illamående, diarré.			
			Ekkymos	

Hud och subkutan vävnad:	Hudreaktioner (urtikaria, exantem).			
--------------------------	-------------------------------------	--	--	--

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

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 immunsvaret 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 klysmä 25 mg dagligen.

Farmakokinetik

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 CYP 3A, 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).

Innehåll

1 tablett till rektalsuspension innehåller:

Budesonid 2 mg, 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), renat vatten.

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.

Blandbarhet

Inga kända inkompatibiliteter.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för budesonid är framtagen av företaget AstraZeneca för Budfor, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Pulmicort®, Pulmicort® Turbuhaler®, Rhinocort® Turbuhaler®, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®

Miljörisk: Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Budesonid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.011/8.6 = 0.0013$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data and calculated using the equation outlined in the fass.se guidance (Ref 1):

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (Kg/year) = 70.8 kg total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (default, Ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (default, Ref 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg)

$$PEC = 1.5 * 10^{-6} * 70.8 * (100-0) = 0.011 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

After oral inhalation budesonide undergoes an extensive degree (>90%) of biotransformation to metabolites of low corticosteroid activity on first passage through the liver. The activity of the major metabolites, 6 β -hydroxy-budesonide and 16 α -hydroxy-prednisolone, is less than 1% of the parent compound. The plasma elimination half-life is approximately 4 hours. No or trace amounts of unchanged drug were found in the urine after intravenous administration (Ref 2).

Only trace amounts of budesonide are excreted unchanged in the urine of patients. As such, environmental exposure of budesonide resulting from patient use is expected to be negligible; however the PEC does not take into consideration metabolism and therefore provides a worst-case exposure scenario.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC (growth rate) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC (growth rate) = 8.6 mg/L	3

Study Type	Method	Result	Reference
		72 hour EC50 (growth rate) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC (biomass) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC (biomass) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 (biomass) > 8.6 mg/L	
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 (immobility) > 14 mg/L	4
Acute toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 (mortality) > 13 mg/L	5

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. For all three species, the EC50 values were greater than the highest test concentration and the limit of solubility of budesonide in the test medium. Therefore, to obtain a worst case PNEC value, the lowest limit of solubility of budesonide in the test media, reported for the algal study, is used. The PNEC is based on the lowest >EC50 value 8.6 mg/L (equivalent to 8600 µg/L) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 6).

$$\text{PNEC} = 8600 / 1000 = 8.6 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 0.011 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{PNEC} = 8.6 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 1.3 \times 10^{-3}$$

The Pec/PNEC ratio is < 0.1 which justifies the phrase "Use of budesonide has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Environmental Fate Data for Budesonide

Study Type	Method	Result	Reference
	OECD301E		7

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation		Degradation after 7 days <8 % Not readily biodegradable	

Degradation

Biotic degradation

Budesonide is not biologically readily biodegradable (Ref 7). Since data from further degradation tests is lacking, the phrase 'Budesonide is potentially persistent' is used under the heading Biodegradation.

In Swedish: "Läkemedlet är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Budesonide is not ionisable within the environmentally relevant pH range. The Log octanol-water partition coefficient is 3.3, measured at pH 7.4. Since $\text{Log } P < 4$, budesonide has low potential to bioaccumulate and the phrase "Budesonide has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: Budesonid har låg potential att bioackumuleras" under the heading 'Bioackumulering'.

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Solubility Water	Unknown	14 mg/L at 25°C	8
Octanol-Water Partition Coefficient	Unknown	Log Kow = 3.3	

References

1. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals.pdf
2. Investigator's Brochure. Drug Substance Budesonide/formoterol. Project Code D5890000000. Edition Number 9. Date 31 May 2016.
3. Budesonide: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8078/B. May 2005.
4. Budesonide: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8079/B. May 2005.
5. Budesonide: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8080/B. May 2005.
6. ECHA (European Chemicals Agency) 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose

[concentration]-response for environment

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

7. Nedbrytbarhetsförhållanden för läkemedelssubstansen A002. Institutet för vatten- och luftvårdsforskning (IVL). IVL-rapport A92017. (Safety Assessment rapport SR99433-01).
8. Budesonid - preformuleringsrapport. Report no. 83 - 014. Draco, Lund, Sweden. 1 February 1983.

Hållbarhet, förvaring och 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 vätska har bildats.

Bifogad plastpåse används som handskydd då rektalsuspensionen ges i ändtarmen och dras sedan över flaskan som rektalsuspensionen varit i och kastas.

Färdigberedd rektalsuspension ska användas omedelbart.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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

Förpackningsinformation

Tablett och vätska till rektal suspension 2 mg Tabletten är rund och svagt gul. Vätskan är klar och färglös.

7 x 1 styck kombinationsförpackning, 417:86, F

4 x 7 x 1 styck kombinationsförpackning, 1532:66, F