

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ENTOCORT 3 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 3 mg budesonide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 294,4 mg saccharose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met gereguleerde afgifte, hard.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

De ziekte van Crohn in een licht tot matig stadium ter hoogte van het ileum en het colon ascendens: inductie- en onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen (vanaf 8 jaar).

Microscopische colitis - Inductie van remissie bij volwassen patiënten met actieve microscopische colitis. Onderhoud van remissie bij patiënten met frequent recidiverende symptomen van microscopische colitis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### De ziekte van Crohn

##### *Volwassenen*

- Actieve fase van de aandoening: de totale dagelijkse dosis bedraagt 9 mg, toegediend in één enkele inname per dag, 's ochtends vóór de maaltijd, gedurende maximaal 8 weken. Het maximale effect wordt doorgaans bereikt binnen 2 tot 4 weken.
- Preventie van recidieven: beginnen met 1 dosis van 6 mg in één enkele inname 's ochtends vóór het ontbijt. De onderhoudsdosis is de laagste dosis waarmee de symptomen kunnen worden behandeld. Bij langdurige behandeling moet de dosis aangepast worden op basis van de kenmerken van de aandoening.
- Ter vervanging van prednisolone bij steroïd-afhankelijke patiënten: de aanbevolen dosis bedraagt 6 mg in één enkele inname 's morgens vóór het ontbijt. Wanneer een behandeling met ENTOCORT capsules wordt gestart moet de prednisolone-dosis geleidelijk afgebouwd worden.
- Preventie van postoperatieve recidieven bij patiënten met hoge ziekteactiviteit: de aanbevolen dosis bedraagt 6 mg in één enkele inname 's morgens vóór het ontbijt. Bij postoperatieve patiënten met de ziekte van Crohn gepaard met obstructieve fibrostenose werd geen voordeel aangetoond voor ENTOCORT.

*Pediatrische populatie***KINDEREN van 8 jaar en ouder, met een lichaamsgewicht hoger dan 25 kg**

Actieve fase van de ziekte: de aanbevolen dosis bedraagt 9 mg, toegediend in één enkele inname per dag, 's ochtends vóór de maaltijd, gedurende maximaal 8 weken. Het maximale effect wordt doorgaans bereikt binnen 2 tot 4 weken. Zodra de symptomen onder controle zijn moet de dosis getitreerd worden tot de laagst doeltreffende dosis.

**Actieve microscopische colitis***Volwassenen*

De aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 9 mg in één enkele inname 's ochtends (overeenkomend met 3 capsules) gedurende maximaal 8 weken.

**Onderhoud van remissie bij microscopische colitis**

De aanbevolen dosering is 6 mg eenmaal daags 's morgens (overeenkomend met 2 capsules). Een verlaging tot 3 mg eenmaal daags 's morgens (overeenkomend met 1 capsule) kan worden geprobeerd bij stabiele asymptomatische patiënten. Als patiënten asymptomatisch blijven onder deze dosering, kan worden geprobeerd de dosering nog verder te verlagen (bijvoorbeeld 1 capsule om de dag) en uiteindelijk de behandeling te stoppen.

*Pediatrische populatie*

De veiligheid en werkzaamheid bij de indicatie van microscopische colitis zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

**BEJAARDEN**

Hoewel slechts weinig klinische ervaring met bejaarde personen beschikbaar is, moet de dosis niet worden aangepast.

Wijze van toediening

De ENTOCORT capsules moeten in hun geheel doorgeslikt worden met water. Voor kinderen en volwassenen met slikproblemen kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud worden ingeslikt na vermenging met een koffielepel appelmoes. Het is belangrijk dat de inhoud van de capsules niet geplet of gekauwd wordt.

Een behandeling met ENTOCORT mag niet plots gestopt worden: de dosissen moeten geleidelijk verminderd worden.

**4.3 Contra-indicaties**

- Bacteriële, fungale of virale infecties (lokaal of systemisch).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Toediening van vaccins op basis van levend virus.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**Bijwerkingen karakteristiek voor systemische corticosteroiden kunnen optreden. Een mogelijke systemische bijwerking is glaucoom.**

Voorzichtigheid is vereist in geval van infecties, tuberculose, hypothyroïdie, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, peptisch ulcus, glaucoom, cataract, in gevallen van familiale antecedenten van diabetes of glaucoom en in alle andere omstandigheden waar glucocorticoiden tot bijwerkingen kunnen leiden.

Bij overschakeling van patiënten van systemische behandeling met glucocorticosteroiden met een sterker systemisch effect op ENTOCORT capsules, kan zich bijnierschorsonderdrukking voordoen. Daarom

verdient het bij deze patiënten de voorkeur de bijnierschorsfunctie op te volgen en moet hun dosis systemische steroïden voorzichtig afgebouwd worden.

Bepaalde patiënten hebben last van aspecifiek onwel zijn tijdens de onttrekkingfase, bijv. pijn in spieren en gewrichten. Een algemeen onvoldoende glucocorticosteroïdeneffect moet vermoed worden indien, in zeldzame gevallen, symptomen als moeheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden. In deze gevallen kan een tijdelijke dosisverhoging van de systemische glucocorticosteroïden soms noodzakelijk zijn.

Corticoïden kunnen de respons van de hypothalamo-corticosurrenale as op stress verminderen. Bij patiënten die geopereerd moeten worden of die in een toestand van stress verkeren, moet een supplement van systemische glucocorticoïden worden toegediend.

Vervanging van de behandeling met systemische glucocorticosteroïden met een sterker systemisch effect door ENTOCORT capsules onthult soms allergieën, bijv. rhinitis en eczeem, die voorheen met het systemische geneesmiddel onder controle waren.

Orale glucocorticoïden kunnen oorzaak zijn van een verergering van varicella en mazelen. Patiënten die deze aandoeningen nog niet hebben gehad, moeten beschermd worden tegen mogelijk besmettingsgevaar of moeten behandeld worden met intraveneuze toediening van immunoglobulinen van het type Varicella-Zoster of een mengsel van immunoglobulinen. In geval van het ontstaan van varicella, moet eventueel een antiviraal geneesmiddel worden toegediend.

Een verminderde leverfunctie kan de eliminatie van glucocorticosteroïden beïnvloeden, waardoor de eliminatiesnelheid lager wordt en de systemische blootstelling hoger. Men moet bedacht zijn op mogelijke systemische bijwerkingen. De farmacokinetiek na orale inname van budesonide werd beïnvloed door een verminderde leverfunctie, zoals blijkt uit de toegenomen systemische beschikbaarheid. De intraveneuze farmacokinetiek van budesonide is echter vergelijkbaar voor cirrosepatiënten en gezonde personen.

*In vivo* studies hebben aangetoond dat orale toediening van ketoconazol (een gekende remmer van CYP3A4-activiteit in de lever en darmmucosa) een meervoudige toename van de systemische blootstelling aan orale budesonide veroorzaakte. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis te worden overwogen (zie ook rubriek 4.5).

Na beduidende inname van pompelmoessap (remt de CYP3A4-activiteit vooral in de darmmucosa) was er een ongeveer verdubbeling van de systemische blootstelling voor orale budesonide. Zoals met andere geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moet regelmatige inname van pompelmoes of pompelmoessap vermeden worden bij toediening van budesonide (andere sappen, zoals sinaasappelsap of appelsap remmen niet CYP3A4). Zie ook rubriek 4.5 Interacties.

Wanneer ENTOCORT capsules chronisch en in buitensporige dosissen gebruikt worden, kunnen systemische glucocorticosteroïdeneffecten optreden, zoals hypercorticisme en bijnieronderdrukking.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

ENTOCORT bevat saccharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### ***Invloed op de groei***

Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met corticosteroiden regelmatig te controleren. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw te worden geëvalueerd. De voordelen van de corticosteroidtherapie en het mogelijk risico op groeivertraging moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij kinderen zijn nog geen langetermijnonderzoeken uitgevoerd met Entocort capsules.

### **Entocort bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats door CYP3A4.

Remmers van dit enzym, bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazole en HIV protease remmers, kunnen de systemische blootstelling aan budesonide meerdere keren verhogen, zie rubriek 4.4. Aangezien er geen gegevens zijn om een dosis aanbeveling te ondersteunen, dient de combinatie te worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis ook te worden overwogen.

Het is onwaarschijnlijk dat budesonide andere geneesmiddelen remt die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, aangezien het een lage affiniteit heeft voor het enzym.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 induceerders zoals carbamazepine kan de budesonide beschikbaarheid verminderen, waardoor een verhoging van de dosering noodzakelijk is.

Verhoogde plasmaspiegels en een toegenomen werking van corticosteroiden werden gerapporteerd bij vrouwen die ook werden behandeld met oestrogenen en anticonceptieve steroiden maar geen van deze effecten werd geobserveerd met budesonide en gelijktijdige inname van laag gedoseerde orale anticonceptiva (combinatiepreparaten).

Bij de aanbevolen doses heeft cimetidine een matig maar klinisch niet significant effect. Omeprazol heeft geen effect op de farmacokinetiek van oraal toegediend budesonide.

Omdat de bijnierfunctie kan worden onderdrukt, kan een ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten (lage waarden) geven.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Bij een groot aantal zwangerschappen (meer dan 1000 zwangerschappen werden blootgesteld aan geïnhalerde budesonide) is geen bewijs gevonden van misvormingen of toxische effecten op de foetus of het pasgeboren kind. Entocort mag indien nodig tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### **Borstvoeding**

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij de therapeutische dosis van Entocort wordt geen effect verwacht bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 µg tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding gaven, resulteerde in verwaarloosbare blootstelling aan budesonide bij zuigelingen.

In een farmacokinetiekstudie, was de geschatte inname van een zuigeling 0,3% van de dagelijkse dosering bij de moeder op beide dosisniveaus, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij zuigelingen werd geschat 1/600-ste te zijn van de concentraties in het plasma bij de moeder. Hierbij werd een volledige orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling verondersteld. Budesonideconcentraties in plasmamonsters van zuigelingen waren allemaal beneden de detectiegrens.

Op basis van gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide lineaire PK-eigenschappen vertoont binnen de therapeutische doseringsintervallen na geïnhaleerde, orale en rectale toedieningen van therapeutische budesonidedoses, wordt blootstelling aan de zuigeling verondersteld laag te zijn.

Deze gegevens ondersteunen een voortzetting van het gebruik van budesonide, orale en rectale toediening, gedurende de periode van borstvoeding.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestopt of dat de behandeling met Entocort moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind moet worden afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van budesonide op de vruchtbaarheid bij de mens. De vruchtbaarheid is niet beïnvloed door toediening van budesonide bij dieren (zie ook rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ENTOCORT heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

In klinische studies waren de meeste bijwerkingen mild tot matig en van een niet ernstige aard.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld en de betekenis van de genoemde aantallen is als volgt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stysteem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reacties
	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem
Endocriene aandoeningen	Vaak	Cushingoid kenmerken
	Zeer zelden	Groeivertraging
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Gedragsveranderingen zoals nervositeit, slapeloosheid en stemmingswisselingen, depressie
	Soms	Angst
	Zelden	Aggressie

Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Tremor, psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	Zelden	Glaucoom, cataract, inclusief subcapsulair cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huidreacties (urticaria, exantheem)
	Zelden	Ecchymosis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Menstruatiestoornissen

De meeste van de bijwerkingen in deze samenvatting van de productkenmerken kunnen ook voor andere behandelingen met glucocorticoïden worden verwacht.

Bijwerkingen die typisch zijn voor systemische glucocorticosteroïden (bijv. cushingoid kenmerken en groeivertraging) kunnen voorkomen. Deze bijwerkingen hangen af van de dosis, behandelingsduur, gelijktijdige en eerdere inname van glucocorticosteroïden en individuele gevoeligheid.

Klinische studies hebben aangetoond dat de frequentie van bijwerkingen in verband met glucocorticosteroïd aanzienlijk afneemt (ongeveer gehalveerd wordt) met ENTOCORT capsules vergeleken met prednisolon aan therapeutisch gelijkwaardige dosissen.

#### Pediatrische populatie

Systemische en inhalatiocorticosteroïden, met inbegrip van Entocort, kunnen een verlaging van de groeisnelheid bij pediatrie patiënten veroorzaken. Lange-termijnstudies werden niet uitgevoerd bij pediatrie patiënten behandeld met Entocort capsules. Op basis van de beschikbare gegevens van korte-termijnstudies (zie rubriek 5.1), is het algemeen waargenomen veiligheidsprofiel van Entocort bij pediatrie patiënten in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

#### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Meldingen van acute toxiciteit of overlijden volgend op een overdosis glucocorticosteroïden is zeldzaam. Dus, acute overdosering met ENTOCORT capsules, zelfs in excessieve doseringen, zal naar verwachting niet leiden tot klinische problemen. In geval van acute overdosering is er geen specifiek

antidoot beschikbaar. De behandeling bestaat uit onmiddellijke maagspoeling of emesis, gevolgd door ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling.

Een chronisch gebruik van overmatige dosissen glucocorticoïden kan oorzaak zijn van systemische effecten zoals hypercorticisme en tekens van bijniersuppressie. Als deze verschijnselen zich met ENTOCORT voordoen, moet de behandeling gestopt worden, rekening houdend met de te volgen procedure voor het beëindigen van een langdurige orale behandeling met systemische steroïden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische categorie:** Corticosteroïden voor lokaal gebruik

**ATC-code:** A07E A06

#### Lokaal anti-inflammatoir effect

Het juiste werkingsmechanisme van glucocorticoïden in de behandeling van de ziekte van Crohn werd nog niet geheel opgehelderd. Waarschijnlijk berust het op de anti-inflammatoire werking van budesonide, een gevolg van de inhibitie van de afgifte van de inflammatoire mediator en van de cellulaire immunologische respons. De intrinsieke sterkte van budesonide, uitgedrukt in termen van affiniteit voor de glucocorticoïd-receptor, is ongeveer 15 maal groter dan die van prednisolone.

#### Hypofyso-hypothalamo-corticosurrenale as

In klinisch-farmacologische studies en gecontroleerde klinische studies werd een topische werking van de ENTOCORT capsules aangetoond.

Deze stelling wordt gesteund door een significant verminderde invloed op de hypothalamo-corticosurrenale as en op de inflammatoire markers voor een zelfde werkzaamheid versus prednisolone.

Bij de aanbevolen dosissen oefenen de capsules significant minder effect uit op de ochtend plasmaspiegels van cortisol en op de dagelijkse plasma- en urinespiegels.

Tests met ACTH hebben aangetoond dat budesonide significant minder effect heeft op de bijnierfunctie dan prednisolone. Kinderen met de ziekte van Crohn vertonen een licht verhoogde systemische blootstelling en cortisolsuppressie dan volwassen patiënten met de ziekte van Crohn.

#### Minerale botdensiteit

In een studie, waarin de invloed van ENTOCORT capsules of prednisolone op de minerale botdensiteit werd gemeten gedurende 2 jaar, leidde een behandeling met ENTOCORT capsules bij steroïd-vrije patiënten tot significant minder botverlies dan een behandeling met prednisolone.

Er werden geen langtermijn studies uitgevoerd bij kinderen behandeld met ENTOCORT capsules.

#### *Pediatrie patiënten*

HPA-as functie. In de aanbevolen doseringen hebben ENTOCORT capsules significant minder effect op de ochtend cortisol plasmaconcentraties, op de 24-uurs cortisol plasma concentratie (AUC 0-24 uur) en de 24-uurs cortisol urine concentraties dan dagelijks 20-40 mg prednisolon. Ook hebben ACTH-testen aangetoond dat ENTOCORT capsules, vergeleken met prednisolon, significant minder invloed hebben op de bijnierfunctie. Bij kinderen met de ziekte van Crohn is de systemische blootstelling en de cortisol suppressie licht verhoogd ten opzichte van volwassenen met de ziekte van Crohn.

Bij kinderen zijn nog geen lange termijn studies verricht met ENTOCORT capsules. Bij een onderzoek naar het effect van ENTOCORT capsules op de cortisolsuppressie dat werd uitgevoerd bij 8 kinderen (in de leeftijd van 9-14 jaar) en 6 volwassenen, leidde de orale toediening van ENTOCORT capsules in een dosering van 9 mg gedurende 7 dagen tot een gemiddelde cortisolsuppressie ( $\pm$  SD) van 64% ( $\pm$  18%) bij kinderen en 50% ( $\pm$  27%) bij volwassenen ten opzichte van de baseline. Er zijn geen klinisch relevante bevindingen gemeld wat betreft veiligheid. (Onderzoek 08-3044)

In een onderzoek uitgevoerd bij kinderen met lichte tot matige ziekte van Crohn ( $\text{CDAI} \geq 200$ ) werd de activiteit van ENTOCORT capsules in een dosering van 9 mg eenmaal daags vergeleken met die van prednisolon, toegediend in geleidelijk afnemende doses, beginnend bij 1 mg/kg. Er werden 22 patiënten behandeld met ENTOCORT capsules en 26 patiënten met het referentiegeneesmiddel prednisolon. Na 8 weken behandeling bereikte 70,8% van de patiënten die werden behandeld met prednisolon het eindpunt ( $\text{CDAI} \leq 150$ ), vergeleken met 54,5% van de personen die werden behandeld met ENTOCORT. Het verschil was statistisch gezien niet significant ( $p = 0,13$ ). In de loop van het onderzoek werden bijwerkingen waargenomen bij 96% van de patiënten die werden behandeld met prednisolon en bij 91% van de patiënten die werden behandeld met ENTOCORT. De aard van de bijwerkingen was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen, maar de incidentie van glucocorticoïde-gerelateerde bijwerkingen (zoals acne en vollemaansgezicht) was lager in de patiëntengroep die werd behandeld met ENTOCORT. (Onderzoek SD-008-3037)

Studie D9422C0001 was een open-label, ongecontroleerde studie opgezet om Entocort te evalueren in 108 pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar) met een diagnose van milde tot matige ziekte van Crohn van het ileum en/of colon ascendens.

De mediane duur van blootstelling aan de behandeling met Entocort was 58 dagen (bereik: 5 dagen tot 90 dagen). Patiënten werden gedoseerd met Entocort oraal eenmaal daags volgens lichaamsgewicht, patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq 25$  kg ontvingen 6 mg eenmaal daags gedurende 8 weken; patiënten met een gewicht  $> 25$  kg kregen 9 mg eenmaal daags gedurende 8 weken. Tijdens de 8 weken behandeling was er een vermindering van de gemiddelde ( $\pm$  SD) PCDAI score van 19,1 ( $\pm$  10,1) tot 9,1 ( $\pm$  8,5), wat wijst op een verbetering van de ziekteactiviteit; met een verbetering van de gemiddelde ( $\pm$  SD) IMPACT 3 score van 132,1 ( $\pm$  18,8) naar 140,9 ( $\pm$  16,9). Bijwerkingen werden waargenomen met eenzelfde frequentie en ernst als bij volwassenen, en waren meestal gerelateerd aan de ziekte van Crohn, de puberteit en mogelijke glucocorticoïd-gerelateerde bijwerkingen.

Studie D9422C00002 was een open-label, niet-vergelijkende studie opgezet om Entocort 6 mg eenmaal daags te evalueren als onderhoudsbehandeling bij 50 pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar) met een diagnose van milde tot matige ziekte van Crohn van het ileum en/of colon ascendens die in klinische remissie ( $\text{PCDAI} \leq 10$ ) waren. De behandeling bestond uit een 12 weken durende onderhoudsbehandelingsfase van 6 mg eenmaal daags, en een afbouwfase van 2 weken tot 3 mg eenmaal daags. De mediane duur van blootstelling aan de behandeling met Entocort was 98,5 dagen (bereik: 11 dagen tot 135 dagen). De meeste patiënten bleven in klinische remissie, want er waren geen grote veranderingen in de gemiddelde PCDAI samengestelde score of in de IMPACT 3 score. Gemiddelde (SD) PCDAI was 4,85 (3,62) bij aanvang en 6,89 (8,08) na 12 weken onderhoudsbehandeling met Entocort 6 mg per dag. Op dezelfde tijdstippen was de gemiddelde IMPACT3 score 145,62 (12,43) en 146,98 (15,48), respectievelijk. Bijwerkingen werden waargenomen met eenzelfde frequentie en ernst als bij volwassenen, en waren meestal gerelateerd aan de ziekte van Crohn, de puberteit en mogelijke glucocorticoïd-gerelateerde bijwerkingen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het distributievolume van budesonide bedraagt ongeveer 3 l/kg. De systemische klaring is hoog (ongeveer 1,2 l/min).

De bindingsgraad aan plasma-eiwitten bedraagt gemiddeld 85-90%.

Na orale inname van een dosis gemicroniseerd poeder is de resorptie snel en lijkt volledig te zijn. Budesonide ondergaat een uitgebreide biotransformatie ter hoogte van de lever en de gevormde metabolieten hebben een geringe glucocorticoïde werking: bèta-hydroxybudesonide en 16-alpha-hydroxyprednisolone vertonen een activiteit die minder is dan 1% van die van budesonide.

Een orale inname van 9 mg ENTOCORT in capsules onmiddellijk vóór het ontbijt leidt na 3-5 uur tot een maximale plasmaconcentratie van ongeveer 5-10 nmol/l.

De biologische beschikbaarheid ligt bij personen in goede gezondheid in de buurt van 10% zoals voor de orale inname van gemicroniseerd poeder, wat op een volledige resorptie van ENTOCORT wijst. Bij patiënten met de ziekte van Crohn bereikt de biologische beschikbaarheid 20% na orale inname van één enkele dosis ENTOCORT.



Na herhaalde toediening gedurende 8 weken benaderen de waarden deze waargenomen bij gezonde proefpersonen. Een belangrijk gedeelte van het actieve bestanddeel wordt geresorbeerd ter hoogte van het ileum en het colon ascendens. De eliminatiesnelheid van budesonide, toegediend in de vorm van ENTOCORT capsules, wordt beperkt door de resorptie. De terminale halfwaardetijd is van de orde van 4 uur.

#### *Pediatrische patiënten*

In een onderzoek waarin de farmacokinetische eigenschappen van ENTOCORT capsules werden vergeleken bij 8 kinderen (in de leeftijd van 9-14 jaar) en 6 volwassenen, leidde de behandeling met ENTOCORT capsules in een dosering van 9 mg gedurende 7 dagen tot een 17% hogere systemische blootstelling (AUC) bij kinderen vergeleken met volwassenen. De maximale concentraties (C<sub>max</sub>) waren bij kinderen 50% hoger dan bij volwassenen (gemiddelde AUC ± SD: kinderen 41,3 nmol/l ± 21,2; volwassenen 35,0 nmol/l ± 19,8. Gemiddelde C<sub>max</sub> ± SD: kinderen 5,99 nmol/l ± 3,45; volwassenen 3,97 nmol/l ± 2,11). (Onderzoek 08-3044).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Glucocorticoiden, waaronder budesonide, vertonen teratogene effecten bij dieren, zoals gespleten lip en skeletale abnormaliteiten. De klinische relevantie van deze eigenschappen van budesonide na orale toediening is echter tot nu toe nog niet gekend maar het wordt niet verwacht dat gelijkaardige effecten zullen optreden bij mensen aan therapeutische doses.

Budesonide heeft geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

**Inhoud capsule:** Ethylcellulose - Acetyltributylcitraat - Methacrylzuur copolymeer C – Triethylcitraat - Antifoam M - Polysorbaat 80 – Talk – Saccharose – Maïszetmeel.

**Capsule:** Zwart ijzeroxide (E172) - Rood ijzeroxide (E172) – Geel ijzeroxide (E 172) – Gelatine – Titaandioxide (E171) – Colloïdaal siliciumdioxide – Natriumlaurylsulfaat – olie (bestemd voor voeding).

**Drukinkt:** Ammoniumhydroxide, zwart ijzeroxide, kaliumhydroxide, schellak

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Na elk gebruik de fles zorgvuldig gesloten houden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

ENTOCORT 3 mg wordt aangeboden in de vorm van capsules met gereguleerde afgifte (orale vorm) en is verpakt in HDPE flessen (met droogstop) met 30 en 100 capsules. De capsules bevatten maagsapresistente granulen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden Baden  
Duitsland

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE227823

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/07/1996

Datum van laatste verlenging: 14/01/2011

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024