

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entocort® capsules 3 mg, capsules met gereguleerde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Entocort capsules 3 mg: budesonide 3 mg per capsule

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat tot 294,4 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte.

Entocort capsules 3 mg zijn grijs/roze capsules, met merkteken CIR/3 mg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte tot matige Morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan.

Inductie van remissie bij 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

#### ***Ziekte van Crohn***

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering in de actieve fase bedraagt éénmaal daags 9 mg budesonide gedurende 8 weken. Om de remissie te verlengen wordt daarna een dosering van 6 mg budesonide éénmaal daags aanbevolen. Al naar gelang de activiteit van de ziekte dient de dosering te worden aangepast; de dosering dient de laagst mogelijke te zijn. Maximaal therapeutisch effect wordt gewoonlijk bereikt na 2 tot 4 weken.

De dosering ter vervanging van prednisolon bij steroïd-afhankelijke patiënten is 6 mg, als eenmaal daagse dosering in de ochtend. De behandeling met prednisolon kan uitgesloten worden als de behandeling met Entocort gestart is.

Ter voorkoming van recidive na chirurgie bij patiënten met hoge ziekteactiviteit, is de dosering 6 mg als eenmaal daagse dosering in de ochtend. Bij stoppen van de profylaxe dient de dosering uitgesloten te worden. Bij patiënten met obstructieve fibrostenotische Morbus Crohn is postchirurgisch geen effect van Entocort gezien.

##### *Kinderen met ziekte van Crohn*

Kinderen, vanaf 8 jaar met een lichaamsgewicht van minimaal 25 kg:

De aanbevolen dagelijkse dosering bij kinderen met milde tot matige ziekteactiviteit is 9 mg, als eenmaal daagse dosering in de ochtend, gedurende 8 weken. Optimaal therapeutisch effect wordt gewoonlijk bereikt na 2 tot 4 weken. Indien de symptomen aangeven dat de ziekte gestabiliseerd is, kan de dosering gewoonlijk naar de laagst effectieve dosis getitreerd worden.

#### ***Actieve microscopische colitis***

### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering is drie capsules eenmaal daags 's morgens (overeenkomend met een dagelijkse dosis van 9 mg budesonide) gedurende 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.

### *Kinderen met actieve microscopische colitis of microscopische colitis in remissie*

De veiligheid en effectiviteit van budesonide voor inductie en onderhoud van remissie van microscopische colitis bij patiënten tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Alle indicaties*

#### *Ouderen*

Doseren als onder 'volwassenen'. De ervaring bij ouderen met Entocort capsules is echter beperkt.

### *Stoppen van de behandeling*

Bij het stoppen van de behandeling met Entocort capsules dient de dosering te worden uitgesloten.

### Wijze van toediening

De dosering dient 's morgens voor het ontbijt te worden ingenomen. De capsules heel innemen met water, niet kauwen. Eventueel kan de capsule wel geopend worden waarna de inhoud gemengd kan worden met een lepel appelmoes. De inhoud van de capsules mag niet gekauwd of fijn gemaakt worden.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Systemische of lokale bacteriële-, virale-, of schimmelinfecties.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij ernstige vormen van de ziekte van Crohn dient opname in een ziekenhuis en behandeling met hoge doseringen intraveneus of oraal toegediende systemische corticosteroiden te worden overwogen.

Verschillende werkzame stoffen kunnen de ontwikkeling van microscopische colitis induceren (e.g. protonpompremmers, psychoactieve stoffen (e.g. clozapine, sertraline)). Indien mogelijk, moet behandeling met deze werkzame stoffen gestaakt worden vóór de start van behandeling met budesonide voor actieve microscopische colitis.

Een ernstig gestoorde leverfunctie beïnvloedt, net zoals bij andere corticosteroiden, de farmacokinetiek van budesonide waardoor, als gevolg van een verminderde eliminatiesnelheid, de systemische beschikbaarheid toeneemt. Derhalve is de kans op systemische bijwerkingen verhoogd.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met: infecties, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus ventriculi, glaucoom of cataract, een familieanamnese van diabetes mellitus of glaucoom, of elke andere aandoening waarbij glucocorticosteroiden ongewenste effecten kunnen hebben.

Bij patiënten die orale glucocorticosteroiden gebruiken kunnen waterpokken en mazelen een ernstiger verloop hebben dan gebruikelijk. Bij patiënten die deze ziekten niet hebben gehad, dient zoveel mogelijk te worden vermeden dat zij met deze ziekten in aanraking komen. In geval van vermoedelijke

besmetting kan behandeling met Varicella-Zoster immunoglobuline (VZIG) of intraveneus immunoglobuline (IVIG) aangewezen zijn. Indien waterpokken optreden, kan therapie met antivirale middelen geïndiceerd zijn.

Corticosteroïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as verstoren bij stress. Suppletie met orale corticosteroïden wordt in die gevallen aanbevolen waarbij de patiënt onderhevig is aan fysiek belastende omstandigheden, zoals bijvoorbeeld chirurgische ingrepen of in andere stresssituaties.

Vervanging van corticosteroïden behandeling met hoog systemische effect door budesonide ontmaskert soms allergieën, bijvoorbeeld rinitis en eczeem welke eerder onder controle waren door het systemische geneesmiddel.

Tijdens de overschakeling van patiënten die orale corticosteroïden gebruiken op Entocort capsules kunnen symptomen gerelateerd aan een verminderd algeheel steroid effect optreden. Wanneer patiënten worden overgezet van een behandeling met systemische corticosteroïden met een hoger systemisch effect op Entocort capsules, is onderdrukking van de bijnierschors mogelijk.

Sommige patiënten kunnen zich onwel voelen na het stopzetten van de behandeling, spier- en gewrichtspijnen kunnen optreden. Wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden, dan moet aan een onvoldoende corticosteroïdenwerking worden gedacht. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis systemische corticosteroïden soms aangewezen.

*In vivo* studies hebben aangetoond dat orale inname van ketoconazole, een CYP3A4-remmer in de lever en in de intestinale mucosa, een meervoudige toename veroorzaakt in de systemische beschikbaarheid van oraal toegediende budesonide. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers, waaronder geneesmiddelen die ketoconazole of 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 wanneer bijwerkingen karakteristiek voor systemische glucocorticosteroïden optreden (zie ook rubriek 4.5).

Overvloedige inname van grapefruitsap (wat voornamelijk de CYP3A4-activiteit in de intestinale mucosa remt) kan de systemische beschikbaarheid van oraal toegediende budesonide vrijwel verdubbelen. Zoals bij andere geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd via CYP3A4, dient regelmatige inname van grapefruit of grapefruitsap te worden vermeden bij het innemen van budesonide (andere sappen zoals sinaasappelsap of appelsap remmen CYP3A4 niet). Zie ook rubriek 4.5.

Wanneer Entocort capsules chronisch in hoge doseringen wordt gebruikt, kunnen systemische corticosteroïde effecten zoals hypercorticisme en onderdrukking van de bijnierschors optreden.

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

### **Visusstoornis**

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.

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

Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met corticosteroïden 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.

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

##### Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op de plasmaspiegel of op de werking van budesonide

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het cytochroom P450 systeem beïnvloeden kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroiden, zoals budesonide, verhogen. De metabolisatie van budesonide in 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon en 6 $\beta$ -hydroxybudesonide wordt geremd door verbindingen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A, zoals bijvoorbeeld ketoconazol, grapefruitsap en troleandomycine. De systemische beschikbaarheid van budesonide kan hierdoor toenemen (zie ook rubriek 4.4).

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 of orale anticonceptiva. Laag gedoseerde orale anticonceptiva (combinatiepreparaten) waarbij de plasmaconcentratie van oraal toegediende prednisolon verdubbeld was, hadden echter geen significante invloed op de plasmaconcentraties van oraal toegediend budesonide.

Bij gelijktijdige behandeling met cholestyramine kan, op theoretische gronden, een verminderde opname van corticosteroiden worden verwacht.

Bij de aanbevolen dosering blijkt omeprazol geen effect op het metabolisme van oraal toegediend budesonide te hebben, terwijl cimetidine een gering, maar klinisch weinig relevant effect, vertoont.

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

Gegevens over gebruik van budesonide per inhalatie tijdens een zeer groot aantal blootgestelde zwangerschappen geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten. Hoewel er geen gegevens zijn van uitkomsten van zwangerschappen na orale toediening, is de biologische beschikbaarheid na orale toediening laag.

Toediening van budesonide bij drachtige dieren is, net zoals bij andere corticosteroiden, geassocieerd met abnormaliteiten in de foetale ontwikkeling. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bewezen. In dierproeven zijn, bij hoge biologische beschikbaarheid, corticosteroiden schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3). Zoals bij andere geneesmiddelen dienen Entocort capsules alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus.

##### Borstvoeding

Budesonide wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven, resulteerde in een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij het borstgevoede kind.

In een farmacokinetiek studie was de geschatte dagelijkse dosis voor het kind 0,3% van de dagelijkse moederlijke dosis voor beide doseringen. De gemiddelde plasmaconcentratie bij kinderen werd geschat op 1/600<sup>e</sup> van de concentratie die werd waargenomen in het moederlijk plasma, wat wijst op volledige orale biologische beschikbaarheid bij het kind. Budesonide concentraties in de monsters van het plasma van het kind waren allen minder dan de detectiegrens van de bepaling.

Gebaseerd op gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat bij therapeutische doses van budesonide, budesonide lineaire PK eigenschappen binnen de therapeutische doseringsintervallen vertoont na inhalatie en orale en rectale toediening, wordt verwacht dat de blootstelling aan de zuigeling laag is.

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

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

Entocort capsules hebben geen effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld en de betekenis van de genoemde aantallen is als volgt:

Systeem/Orgaan- klasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100)	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000)	Zeer zelden ( $<1/10.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem- aandoeningen				Anafylactische reactie	Overgevoeligh heids reacties zoals angio- oedeem
Endocriene aandoeningen	Cushingoïde kenmerken.				
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypokaliëmie				
Psychische stoornissen	Gedragsveranderin gen zoals nervositeit, slapeloosheid en stemmingswisselin gen, depressie	Angst	Agressie		
Zenuwstelselaan- doeningen		Tremor, psychomotori-sche hyperactiviteit			
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig		Glaucoom, cataract inclusief subcapsulai r cataract,		

Systeem/Orgaan-klasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
			wazig zien (zie ook rubriek 4.4)		
Hartaandoeningen	Palpitaties				
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie				
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties (urticaria, exantheem)		Ecchymosis		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen			Groeivertraging	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen				

#### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij gebruik van Entocort capsules, vergeleken met equipotente doseringen prednisolon, is het optreden van steroid afhankelijk bijwerkingen klinisch-relevant gereduceerd (gehalveerd). Bijwerkingen karakteristiek voor orale corticosteroïden (Cushing-achtig en groeistoornissen) kunnen optreden. Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van dosis, behandelduur, gelijktijdige en eerdere inname van corticosteroïden en individuele gevoeligheid.

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

#### Pediatrische populatie

Systemische en inhalatiecorticosteroïden, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### 4.9 Overdosering

Meldingen van acute toxiciteit of overlijden als gevolg van overdosering van corticosteroïden zijn 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 geen specifiek antidotum beschikbaar. De behandeling kan bestaan uit directe maagspoeling of het opwekken van braken, gevolgd door een ondersteunende en symptomatische behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden voor lokaal gebruik. ATC-code: A07EA06.

### Lokaal anti-inflammatoir effect

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroïden bij inflammatoire darmziekten is nog onbekend. Waarschijnlijk is de ontstekingsremmende werking, zoals remming van het vrijkomen van ontstekingsmediatoren en onderdrukking van de cellulaire immunologische respons, belangrijk. De intrinsieke potentie van budesonide is, gemeten als affiniteit tot de glucocorticosteroïd receptor, ongeveer 15 maal hoger dan die van prednisolon.

Klinisch farmacologisch en klinisch onderzoek toont aan dat Entocort capsules in belangrijke mate lokaal werkzaam is. Vergeleken met prednisolon vertoont Entocort capsules eenzelfde klinische effectiviteit, maar met significant minder invloed op de HPA-as en 'markers' van de ontstekingsreacties.

### *Pediatrische patiënten*

#### HPA-as functie

In de aanbevolen doseringen hebben Entocort capsules significant minder effect op de ochtend cortisol plasmaconcentraties, op de 24-uurs cortisol plasmaconcentratie (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 heeft 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 (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 (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)

#### Minerale botdichtheid en groei

Onderzoek naar de minerale botdichtheid tijdens chronische behandeling met Entocort bij steroïdnaïeve patiënten, gaf aan dat de botdichtheid tijdens een 2-jarige behandeling met Entocort significant minder afnam dan tijdens een prednisolonbehandeling.

#### Pediatrische populatie

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 (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

### Absorptie

De absorptie van budesonide oraal toegediend als zuivere grondstof is snel en volledig. Gemiddeld wordt ongeveer 40% van budesonide, toegediend als Entocort capsules, geabsorbeerd in het ileum en colon ascendens bij patiënten met de ziekte van Crohn. Na een enkelvoudige dosis Entocort capsules bij patiënten met de ziekte van Crohn (actief) varieert de absolute biologische beschikbaarheid van 12-20%. De absolute biologische beschikbaarheid van Entocort bij gezonde vrijwilligers is 9-12%.

### Distributie

Budesonide heeft een groot distributie volume (circa 3 l/kg). De plasma-eiwit binding is gemiddeld 85-90%. Na een dosis van 9 mg budesonide, gegeven als Entocort capsules, is de gemiddelde  $C_{\max}$  circa 5-10 ng/ml na gemiddeld 3-5 uur.

### Metabolisme

Budesonide wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon hebben een glucocorticoïde werking van minder dan 1% vergeleken met die van budesonide. De metabolisatie van budesonide gebeurt voornamelijk door cytochroom P450 3A.

### Eliminatie

De eliminatie van budesonide, toegediend als Entocort capsules, wordt bepaald door de absorptiesnelheid van budesonide; de eliminatie halfwaardetijd is gemiddeld 4 uur. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (circa 1,2 l/min).

### *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 ( $C_{\max}$ ) waren bij kinderen 50% hoger dan bij volwassenen (gemiddelde AUC  $\pm$  SD: kinderen 41,3 nmol/l  $\pm$  21,2; volwassenen 35,0 nmol/l  $\pm$  19,8. Gemiddelde  $C_{\max}$   $\pm$  SD: kinderen 5,99 nmol/l  $\pm$  3,45; volwassenen 3,97 nmol/l  $\pm$  2,11). (Onderzoek 08-3044)

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek



Parenteraal toegediend budesonide veroorzaakte foetale sterfte, intra-uteriene groeivertraging en skeletafwijkingen bij ratten en konijnen. Deze effecten worden niet bij de mens waargenomen, omdat na toepassing van de bij de mens gebruikte toedieningsroutes de biologische beschikbaarheid laag is. Verder voegen preklinische gegevens geen relevante informatie toe aan de reeds bestaande klinische ervaring.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethylcellulose, acetyltributylcitraat, methacrylzuurpolymeer, triethylcitraat (E1505), Antifoam M, polysorbaat 80 (E433), talk (E553b), suikerkorrels (samengesteld uit sucrose en maïszetmeel). Capsule: gelatine, titaandioxide (E171), zwart, rood en geel ijzeroxide (E172), natriumlaurylsulfaat, colloïdaal siliciumdioxide, foodgrade olie. Drukinkt: shellac, zwart ijzeroxide (E172), ammoniumhydroxide, kaliumhydroxide.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Drie jaar. De uiterste gebruiksdatum staat op de verpakking vermeld.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Entocort capsules bewaren beneden 30°C. Na elk gebruik de pot zorgvuldig gesloten houden, ter bescherming tegen vocht. De capsules worden met een droogmiddel (in de dop) bewaard.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Entocort capsules 3 mg: potten (HDPE met droogmiddel) met 45 en 90 grijs/roze capsules (merkteken CIR/3 mg)  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Tillotts Pharma GmbH,  
Warmbacher Str. 80,  
79618 Rheinfelden,  
Duitsland  
Tel.: +49 7623 96651-979  
E-Mail: [tpgmbh@tillotts.com](mailto:tpgmbh@tillotts.com)

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

Entocort capsules is ingeschreven onder RVG 18765.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 1996

Datum van laatste verlenging: 17 juni 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 6.1: 11 september 2023.