

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entocort 3 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Budesonidum 3,0 mg v jedné tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

Tvrdé opakní želatinové tobolky o velikosti 1, spodek světle šedý, víčko růžové. Tobolka má radiální potisk CIR nad 3 mg. Obsahuje bílé až světle šedé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba Crohnovy choroby postihující ileum a/nebo colon ascendens.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek se užívá nejlépe ráno před snídaní. Tobolky se polykají celé a zapíjejí se vodou. Děti a dospělí, kteří mají potíže s polykáním mohou tobolku otevřít, obsah tobolky promístit s polévkovou lžící jablečné šťávy a spolknout. Obsah tobolek se nesmí drtit ani kousat.

U dospělých s mírnou až středně těžkou aktivní formou choroby se doporučuje podávat 9 mg budesonidu (3 tobolky) v jedné denní dávce po dobu až 8 týdnů. Plný účinek léčby se obvykle dostaví v průběhu 2-4 týdnů. Aby byla zajištěna remise choroby, doporučuje se podávat dále 6 mg (2 tobolky) v jedné denní dávce.

Při převodu pacientů závislých na podávání prednisolonu na Entocort 3 mg se doporučuje podávat 6 mg budesonidu (2 tobolky) jednou denně. Dávka prednisolonu se postupně snižuje.

K prevenci rekurence po chirurgickém zákroku u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění se doporučuje podávat 6 mg budesonidu (2 tobolky) jednou denně. U pacientů s fibrostenotickou Crohnovou chorobou nebyl v pooperačním období zaznamenán léčebný přínos při podávání přípravku Entocort 3 mg.

U dětí starších než 8 roků s tělesnou hmotností nad 25 kg s mírnou až středně těžkou aktivní formou choroby se doporučuje podávat 9 mg budesonidu (3 tobolky) v jedné denní dávce po dobu až 8 týdnů. Plný účinek léčby se obvykle dostaví v průběhu 2-4 týdnů. Když je dosaženo kontroly symptomů onemocnění, dávku je třeba titrovat na nejnižší účinnou dávku.

U starších pacientů není nutná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním přípravku Entocort 3 mg starším pacientům jsou však omezené.

Před ukončením léčby přípravkem Entocort 3 mg je třeba dávku postupně snižovat.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na budesonid a ostatní složky přípravku. Systémové a místní bakteriální, plísňové a virové infekce.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mohou se objevit nežádoucí účinky typické pro systémové glukokortikoidy. Jedním z možných systémových projevů je glaukom.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s tuberkulózou nebo jinými infekcemi, hypertenzí, diabetem, osteoporózou, peptickým vředem, glaukomem nebo kataraktou, nebo diabetem či glaukomem v rodinné anamnéze a jinými stavy, kde mohou dlouhodobě podávané glukokortikoidy vyvolat nežádoucí účinky.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, kteří jsou převáděni z léčby systémově působícími kortikosteroidy na Entocort 3 mg, protože tyto pacienti mohou mít útlum kůry nadledvin. U těchto pacientů je vhodné sledovat funkci nadledvin a dávky systémově působících steroidů je nutné snižovat velmi opatrně.

Vliv na růst

V průběhu dlouhodobé léčby glukokortikoidy u dětí a adolescentů se doporučuje pravidelně sledovat jejich tělesnou výšku. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba by měla být znovu zhodnocena. Je třeba pečlivě zvažovat prospěch z léčby glukokortikoidy a možným rizikem zpomalení růstu. U dětí léčených přípravkem Entocort 3 mg tvrdé tobolky nebyly provedeny dlouhodobé klinické studie.

Někteří pacienti se v průběhu vysazování systémově působících kortikosteroidů necítí dobře. Stěžují si např. na bolest svalů a kloubů. O nedostatečné účinnosti glukokortikoidů lze uvažovat tehdy, pokud se objeví takové symptomy, jako je únava, bolest hlavy, nauzea a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné dočasně zvýšit dávku systémově působících glukokortikoidů.

Exogenní glukokortikoidy mohou potlačovat schopnost organismu (osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny) reagovat adekvátně na stres. V případě, že je pacient indikován k chirurgickému zákroku nebo vystaven jiné stresové situaci, doporučuje se podat celkově glukokortikoidy.

Převod pacienta z léčby systémově působícími glukokortikoidy na Entocort 3 mg někdy vyvolá expresi alergie, např. ve formě rýmy nebo ekzému, které byly dříve pod kontrolou systémově podávanými léčivy.

Plané neštovice a spalničky mohou mít u pacientů léčených perorálně glukokortikoidy těžší průběh. Proto je vhodné u pacientů, kteří neprodělali tuto infekční onemocnění, omezit riziko možné expozice. Pokud již k expozici došlo, může být indikován imunoglobulin proti Varicella zoster (VZIG) a nebo nespecifický intravenózní imunoglobulin (IVIG). Pokud se plané neštovice rozvinou, lze uvažovat o protivirové léčbě.

Hepatální insuficience může ovlivnit eliminaci glukokortikoidů, vedoucí ke zpomalení rychlosti eliminace a vyšší systémové expozici. Je třeba pamatovat na možné systémové účinky. Po perorálním podání budesonidu dochází u pacientů s hepatální insuficiencí ke zvýšení systémové dostupnosti budesonidu. Farmakokinetika budesonidu po intravenózním podání je však podobná u zdravých jedinců a u pacientů s jaterní cirhózou.

Souběžné podávání ketokonazolu nebo jiných účinných inhibitorů CYP3A4 je třeba vyloučit. Pokud to není možné, je třeba prodloužit časový odstup mezi podáním obou léčiv na maximum a uvažovat i o snížení dávky budesonidu (viz bod 4.5).

Po vypití značného objemu grepové šťávy, která inhibuje isoenzym CYP3A4 především ve sliznici gastrointestinálního traktu, se systémová dostupnost perorálně podaného budesonidu zvýšila asi dvakrát. Podobně jako u jiných léčiv metabolizovaných především CYP3A4 je třeba při léčbě přípravkem Entocort 3 mg

vyločit pravidelnou konzumaci grepů či pití grepové šťávy. Jiné šťávy (pomerančová či jablečná) neinhibují CYP3A4 (viz též bod 4.5).

Pokud je Entocort 3 mg podáván dlouhodobě ve vysokých dávkách, může dojít k projevům hyperkorticizmu a supresi kůry nadledvin.

Přípravek obsahuje zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U žen, které užívají estrogeny nebo perorální kontraceptiva, byly pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace a zvýšená účinnost kortikosteroidů. Ovšem nízká dávkovaná perorální kontraceptiva, která zvyšovala plazmatické koncentrace prednisolonu více než dvakrát neměla vliv na plazmatické koncentrace perorálně podaného budesonidu.

Omeprazol nemá v doporučeném dávkování vliv na farmakokinetiku perorálního budesonidu. Vliv cimetidinu je klinicky nevýznamný.

Metabolismus budesonidu je zprostředkován především CYP3A4, isoenzymem cytochromu P450. Ovlivnění metabolismu jiných látek inhibicí tohoto isoenzymu budesonidem je nepravděpodobné, neboť afinita budesonidu k tomuto enzymu je nízká.

Inhibice CYP3A4 ketokonazolem, itrakonazolem, proteázovými inhibitory či grepovou šťávou však může několikanásobně zvyšovat systémovou dostupnost budesonidu. Vzhledem k tomu, že neexistují klinické údaje, které by podporovaly dávkové doporučení, tyto kombinace je třeba vyloučit. Pokud to není možné, je nutné prodloužit časový odstup mezi podáním obou léčiv na maximum a je třeba uvažovat o snížení dávky budesonidu.

Souběžné podávání budesonidu s induktory CYP3A4, např. karbamazepinem, může snižovat expozici budesonidu, což může vyvolat potřebu zvýšit dávku budesonidu.

4.6. Těhotenství a kojení

U březích zvířat vedlo podávání budesonidu, podobně jako jiných glukokortikoidů, k vývojovým abnormalitám u plodů. Vztah těchto poznatků k situaci u lidí nebyl dosud ověřen. Podávání Entocortu 3 mg v průběhu těhotenství by mělo být vyloučeno, pokud to nevyžaduje stav pacientky, tj. vždy je nutné zvažovat prospěch pro matku a potenciální riziko pro plod.

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. Podle dat, která byla získána s inhalovaným budesonidem, je expozice kojence při podávání terapeutických dávek přípravku (dlouhodobá léčba 200 µg nebo 400 µg denně) zanedbatelná.

Ve farmakokinetické studii byla pro obě uvažované dávky odhadovaná denní dávka, které byl vystaven plod, 0,3 % denní dávky, které byla vystavena matka. Průměrná plazmatická koncentrace na straně plodu byla 1/600 koncentrace pozorované na straně matky a za předpokladu úplné perorální biodostupnosti budesonidu u plodu. Koncentrace budesonidu ve vzorcích plazmy plodu byly vždy menší než limit kvantifikace.

Na základě dat s inhalovaným budesonidem a s ohledem na lineární farmakokinetiku budesonidu v rámci terapeutického dávkového intervalu pro inaloovaný budesonid, se předpokládá, že expozice kojence je nízká.

Tato data podporují použití perorálního nebo perrektálního budesonidu i v průběhu kojení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá vliv na schopnost řídit motorová vozidla a na schopnost obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V klinických studiích měla většina nežádoucích účinků mírnou intenzitu a nezávažný charakter.

Frekvence	Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Endokrinní poruchy	cushingoidní zjev
	Poruchy metabolismu a výživy	hypokalémie
	Psychiatrické poruchy	poruchy chování, např. nervozita, nespavost a změny nálady
	Oční poruchy	neostře vidění
	Srdeční poruchy	palpitace
	Gastrointestinální poruchy	dyspepsie
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	kožní reakce (kopřivka a exantém)
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalové křeče
	Poruchy reprodukčního systému a prsu	menstruační poruchy
	Poruchy nervového systému	třes
Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Poruchy imunitního systému	anafylaktická reakce
	Endokrinní poruchy	zpomalení růstu
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Oční poruchy	glaukom

Nežádoucí účinky typické pro systémově působící glukokortikoidy (cushingoidní znaky a zpomalení rychlosti růstu) se mohou objevit i při podávání přípravku Entocort 3 mg. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na podávané dávce, době léčby, současné a předchozí léčbě systémově působícími glukokortikoidy a individuální vnímavosti pacienta.

Klinické studie prokázaly, že frekvence výskytu nežádoucích účinků vázaných pravděpodobně na podávání glukokortikoidů je v případě přípravku Entocort 3 mg podstatně snížena (asi o 50 %) ve srovnání s ekvipotentními dávkami prednisolonu.

4.9. Předávkování

Hlášení o projevech akutní toxicity nebo smrti po předávkování glukokortikoidy jsou vzácná. Akutní předávkování přípravkem Entocort 3 mg, dokonce i ve vysokých dávkách, není zpravidla klinickým problémem. Pro případ akutního předávkování není k dispozici specifické antidotum. Doporučuje se okamžitě provést výplach žaludku, vyvolat zvracení a následně podpůrnou a symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Budesonid je glukokortikoid s vysokým lokálním protizánětlivým účinkem. Entocort 3 mg je tvořen tvrdými tobolkami naplněnými enterosolventními mikropeletami s řízeným uvolňováním. Mikropelety jsou prakticky nerozpustné v žaludeční šťávě a k liberaci budesonidu dochází v tenkém a tlustém střevě.

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní antiflogistikum.
ATC kód: A07E A06

Lokální protizánětlivý účinek

Přesný mechanismus účinku glukokortikoidů v léčbě Crohnovy choroby není znám. Pravděpodobně je důležitá protizánětlivá aktivita, jako je inhibice uvolňování mediátorů zánětu a inhibice cytokiny zprostředkované imunitní odpovědi.

Údaje z klinicko-farmakologických studií a kontrolovaných klinických studií ukazují, že budesonid z Entocort 3 mg účinkuje lokálně. To je dokumentováno především shodnou účinností ve srovnání s prednisolonem, ale menším vlivem na osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny a markery zánětu.

Funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny

V doporučených dávkách má Entocort 3 mg podstatně menší vliv na ranní plazmatické koncentrace kortizolu, na 24-hodinové plazmatické koncentrace kortizolu (AUC_{0-24h}) a na 24-hodinovou exkreci kortizolu do moči, než podávání prednisolonu 20 až 40 mg denně. Test s ACTH prokázal, že vliv přípravku Entocort 3 mg na funkci nadledvin je významně menší než vliv prednisolonu. U dětí s Crohnovou chorobou byla pozorována mírně vyšší systémová expozice budesonidu a suprese endogenního kortizolu ve srovnání s dospělými pacienty s Crohnovou chorobou.

Růst a minerální denzita kostí

Ve studii, která hodnotila kostní minerální densitu v průběhu léčby přípravkem Entocort 3 mg nebo prednisolonem po dobu až dvou let bylo prokázáno, že vliv přípravku Entocort 3 mg na pokles minerální density je významně menší než vliv prednisolonu.

Pediatrická populace

Funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (osa HPA).

Entocort 3 mg má v doporučených dávkách významně menší vliv na ranní plazmatickou koncentraci kortizolu, na 24hodinovou plazmatickou koncentraci kortizolu ($AUC_{0-24 h}$) a na 24hodinovou koncentraci kortizolu v moči ve srovnání s prednisolem 20-40 mg. Také test s ACTH prokázal, že Entocort 3 mg tvrdé tobolky má významně menší vliv na funkci nadledvin ve srovnání s prednisolonem. Děti s Crohnovou nemocí vykazují mírně vyšší systémovou expozici a snížení kortizolu ve srovnání s dospělými s Crohnovou nemocí.

Dlouhodobé studie u dětí léčených přípravkem Entocort 3 mg nebyly provedeny. Ve studii, která hodnotila vliv přípravku Entocort 3 mg v dávce 9 mg po dobu 7 dní na snížení koncentrace kortizolu u 8 dětí (od 9-14 let) a 6 dospělých, se snížila koncentrace kortizolu ve srovnání s výchozími hodnotami ($\pm SD$) v průměru o 64 % (± 18 %) u dětí a o 50 % (± 27 %) u dospělých. Nebyly hlášeny žádné klinicky relevantní bezpečnostní údaje. (Studie 08-3044).

Ve studii provedené u dětí s mírnou až středně závažnou Crohnovou nemocí ($CDAI \geq 200$) se srovnávala účinnost přípravku Entocort tvrdé tobolky v dávce 9 mg jednou denně s prednisolonem podávaným ve snižujících se dávkách, počínaje dávkou 1 mg/kg. Přípravek Entocort tvrdé tobolky byl podáván 22 pacientům a 26 pacientů bylo léčeno prednisolonem. Po 8 týdnech léčby dosáhlo cílové hodnoty ($CDAI \leq 150$) 70,8 % pacientů léčených prednisolonem ve srovnání s 54,5 % pacientů léčených přípravkem Entocort tvrdé tobolky; rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,13$). Nežádoucí příhody byly pozorovány v průběhu studie u 96 % pacientů léčených prednisolonem a u 91 % pacientů léčených přípravkem Entocort tvrdé tobolky. Povaha těchto nežádoucích příhod byla v obou studijních ramenech podobná, ale nežádoucí účinky vztahující se k podávání Glukokortikoidů (např. akné a měsícovitý obličej) byly méně časté u pacientů léčených přípravkem Entocort. (Studie SD-008-3037).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání mikronizovaného budesonidu dochází k rychlé a úplné absorpci. Po podání Entocort 3 mg tvrdé tobolky se hlavní frakce léčiva absorbuje v ileu a vzestupném tračníku. Průměrná systémová dostupnost budesonidu po jednorázovém podání Entocort 3 mg je v rozmezí 12-20 %.

Distribuce

Budesonid má distribuční objem (V_d) asi 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je v průměru 85-90 %. Po perorálním podání 9 mg přípravku Entocort 3 mg (3 tobolky) je maximální plazmatická koncentrace (c_{max}) asi 5-10 nmol/l a je dosažena za 3-5 hodin (t_{max}) po podání.

Biotransformace

Budesonid je intenzivně metabolizován (asi 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Aktivita hlavních metabolitů, 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován především CYP3A, isoformou cytochromu P450.

Eliminace

Eliminace budesonidu po podání Entocort 3 mg je limitována rychlostí absorpce. Plazmatický biologický poločas ($t_{1/2}$) je asi 4 hodiny. Metabolity jsou exkretovány především do moči, v konjugované formě i volné. V moči nebyl zjištěn samotný budesonid. Budesonid má vysokou hodnotu celkové plazmatické clearance (cl_p asi 1,2 l/min) a hodnotu $t_{1/2}$ po intravenózním podání asi 2-3 hodiny.

Linearita

Farmakokinetika budesonidu je v rozsahu terapeutických dávek proporcionálně závislá na podané dávce.

Pediatrická populace

Ve studii srovnávající farmakokinetiku přípravku Entocort tvrdé tobolky u 8 dětí (9-14 let) a u 6 dospělých byla systémová expozice (AUC) u dětí po podávání přípravku Entocort tvrdé tobolky 9 mg po dobu 7 dní o 17 % vyšší než u dospělých, maximální koncentrace (c_{max}) byla u dětí o 50 % vyšší než u dospělých (průměrná hodnota AUC \pm SD: děti 41,3 nmol/l \pm 21,2; dospělí 35,9 nmol/l \pm 19,8); průměrná c_{max} \pm SD: děti 5,99 nmol/l \pm 3,45; dospělí 3,97 nmol/l \pm 2,11). (Studie 08-3044).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky akutní, subakutní a chronické toxicity prokázaly, že systémové účinky budesonidu, t.j. snížení přírůstku tělesné hmotnosti a atrofie lymfoidní tkáně a kůry nadledvin, jsou méně závažné nebo podobné jako u jiných glukokortikoidů.

V testech na šesti různých pokusných modelech nebyl prokázán mutagenní ani klastogenní účinek budesonidu.

Ve studii na karcinogenitu na samcích laboratorních potkanů byla zjištěna vyšší incidence mozkových gliomů. Tento nálezný nebyl ověřen v opakované studii, kde nebyl zjištěn rozdíl v incidenci gliomů mezi kontrolní skupinou a skupinami s aktivní léčbou (budesonid, prednisolon, triamcinolon acetonid).

Morfologické změny jaterního parenchymu (primární hepatocelulární karcinom), které byly zjištěny v původní studii na karcinogenitu byly zjištěny i v opakované studii s budesonidem a jinými glukokortikoidy. Účinek je pravděpodobně závislý na receptorové interakci a představuje skupinový účinek.

Klinické zkušenosti ukazují, že nejsou důvody k domněnce, že budesonid nebo jiné glukokortikoidy vyvolávají mozkové gliomy nebo primární hepatocelulární karcinom u lidí.

Toxicita přípravku Entocort 3 mg se zaměřením na gastrointestinální trakt byly provedeny na pokusných opicích rodu *Cynomolgus* v dávkách až 5 mg/kg (t.j. 25 krát vyšší než je doporučená denní dávka pro člověka) po dobu 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné patologické ani histopatologické změny gastrointestinálního traktu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Obsah tobolek: ethylcelulosa, tributyl-acetylcitrát, disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%, triethyl-citrát (E1505), protipěňivá emulze, polysorbát 80 (E433), mastek (E553b), zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob)

Tobolky: želatina, červený a žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E171), natrium-lauryl-sulfát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, tekutý parafin

Potisk: šelak, černý oxid železitý, bezvodý ethanol, čištěná voda, sójový lecitin, simetikonová emulze, butanol, isopropylalkohol, propylenglykol, roztok amoniaku 25%, hydroxid draselný

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Při teplotě do 30 °C. Po otevření lahvičku znovu dobře uzavřít.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Bílá HD-PE lahvička se závitovým uzávěrem z PP. Uzávěr obsahuje kapsli se sušidlem, papírová krabička.

Velikost balení: 50 nebo 100 tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/1056/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19.11.1997/7.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.4.2012

© AstraZeneca 2012

Registrovaná ochranná známka ENTOCORT je majetkem AstraZeneca plc.