

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entocort 3 mg

kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula Entocortu 3 mg obsahuje 3 mg budezonidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna kapsula obsahuje 294,4 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula s riadeným uvoľňovaním

Tvrde nepriehľadné želatínové kapsuly, šedo-ružovej farby, označené „CIR 3 mg“.

Kapsuly s riadeným uvoľňovaním obsahujú gastrorezistentné granuly s riadeným uvoľňovaním. Liečivo sa uvoľňuje až v ileu a colon ascendens.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Crohnova choroba: Liečba Crohnovej choroby ľahkého až stredne ťažkého stupňa, ktorá postihuje ileum a colon ascendens.

Mikroskopická kolitída: Indukcia remisie u dospelých pacientov s aktívnou mikroskopickou kolitídou.

Udržanie remisie mikroskopickej kolitídy, pričom udržiavacia liečba sa má začať až po relapse symptómov mikroskopickej kolitídy po iniciálnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Aktívna Crohnova choroba: Dávka sa má upraviť podľa aktivity ochorenia. Odporúčaná denná dávka pri aktívnom ochorení je 9 mg (3 kapsuly) počas 8 týždňov. Plný účinok lieku sa obvyčajne dosiahne po 2-4 týždňoch liečby. Liek sa má užívať ráno. Kapsuly sa majú prehltnúť celé.

Odporúčané dávkovanie počas remisie ochorenia je 6 mg (2 kapsuly).

V prípade zmeny liečby z prednizolónu na budezonid u pacientov liečených steroidmi je odporúčaná dávka 6 mg, podávaná raz denne. Po začatí liečby kapsulami Entocort sa má dávka prednizolónu postupne znižovať.

Aktívna mikroskopická kolitída: Odporúčaná dávka je 9 mg raz denne ráno (3 kapsuly).

Udržanie remisie mikroskopickej kolitídy: Odporúčaná dávka: 6 mg raz denne ráno (zodpovedá 2 kapsulám), u stabilných asymptomatických pacientov sa dávka môže znížiť na 3 mg raz denne ráno (zodpovedá 1 kapsule).

Pediatrická populácia

Aktívna Crohnova choroba: Deti ≥ 8 rokov s telesnou hmotnosťou nad 25 kg: Odporúčaná denná dávka pri ľahkom až stredne ťažkom stupni aktívneho ochorenia je 9 mg (3 kapsuly) počas 8 týždňov. Plný účinok lieku sa obyčajne dosiahne po 2-4 týždňoch liečby. Kapsuly sa majú užívať ráno.

U detí nie sú skúsenosti s podávaním lieku po dobu dlhšiu ako 12 týždňov.

Starší pacienti

Pri podávaní Entocortu starším pacientom je dávkovanie rovnaké ako u dospelých. Skúsenosti pri podávaní starším osobám sú však obmedzené.

Pacienti s ochorením pečene

Porušená funkcia pečene zvyšuje systémovú biologickú dostupnosť budezonidu.

Počas stresových situácií, horúčky a zvýšenej záťaže môže byť potrebné zvýšiť dávku lieku alebo pridať do liečby systémové glukokortikoidy. Počas liečby glukokortikoidmi môže byť u diabetikov potrebné podávať vyššie dávky inzulínu.

Liečba kapsulami Entocort sa má ukončiť postupne (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou.

U pacientov s ťažkosťami pri prehltnutí možno kapsuly otvoriť a obsah prehltnúť po zmiešaní s polievkovou lyžicou jablčnej šťavy. Obsah kapsúl sa nesmie drviť ani žuvať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky typické pre systémové kortikosteroidy. Potenciálne systémové účinky zahŕňajú glaukóm.

Opatrnosť pri podávaní lieku je potrebná u pacientov s akoukoľvek infekciou, hypertenziou, diabetom mellitus, osteoporózou, peptickým vredom, s novovytvorenými intestinálnymi anastomózami, psychózami, kardiálnou insuficienciou, glaukómom alebo kataraktou a s glaukómom či diabetom v rodinnej anamnéze.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta

objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pri zmene liečby z konvenčnej steroidovej liečby na Entocort sa môžu vyskytnúť príznaky spojené so zmenou systémového dávkovania steroidov. Počas znižovania dávky prednizolónu a na začiatku liečby Entocortom sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (pozri časť 4.8).

Mimoriadna pozornosť musí byť venovaná pacientom s infekčnými ochoreniami. Títo pacienti musia byť liečení kauzálne.

Ovčie kiahne a osýpky môžu mať u pacientov liečených perorálnymi glukokortikoidmi ťažší priebeh. Preto je vhodné obmedziť riziko expozície u pacientov, ktorí neprekonali tieto infekčné ochorenia alebo majú nedostatočnú obranyschopnosť. Pokiaľ už k expozícii došlo, môže byť indikované podanie imunoglobulínu proti Varicella zoster (VZIG), prípadne nešpecifického i.v. imunoglobulínu (IVIG). Ak dôjde k ochoreniu (ovčie kiahne), môže sa uvažovať o antivírusovej liečbe.

Zvýšená opatnosť je potrebná pri liečbe pacientov, u ktorých ešte nebol ukončený rast. Odporúča sa meranie výšky u detí a dospievajúcich.

Ukončenie liečby musí byť postupné, nakoľko endogénna sekrécia ACTH (adrenokortikotropný hormón) môže byť po dlhodobej liečbe Entocortom znížená. Počas znižovania dávky lieku sa môžu u niektorých pacientov objaviť nešpecifické ťažkosti, ako napr. bolesti svalov a kĺbov.

Zriedkavo sa u pacientov môžu objaviť také príznaky ako únava, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, ktoré môžu byť vyvolané v dôsledku nízkej hladiny glukokortikoidov. V týchto prípadoch môže byť niekedy potrebné dočasne zvýšiť dávky celkovo podávaných glukokortikoidov.

Nahradenie systémovo podávaných glukokortikoidov kapsulami Entocort môže niekedy demaskovať alergie, napr. rinitídu alebo ekzém, ktoré boli dovtedy pod kontrolou.

Budezonid môže redukovať odpoveď organizmu (osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička) na stres. V prípade, že u pacienta je indikovaný chirurgický výkon, alebo je pacient vystavený inej stresovej situácii, odporúča sa dodatočné systémové podanie glukokortikosteroidov.

Metabolizmus budezonidu je primárne sprostredkovaný CYP3A, podskupinou cytochrómu P450. Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A, vrátane ketokonazolu, grapefruitového džúsu a liekov obsahujúcich kobicistát, zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Týmto kombináciám sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.5).

Ak sa Entocort kapsuly užívajú dlhodobo v neprimerane vysokých dávkach, môžu sa prejaviť systémové účinky glukokortikosteroidov, ako sú hyperkorticizmus a supresia nadobličiek.

Skúsenosti s relapsom Crohnovej choroby pri dlhotrvajúcej liečbe budezonidom alebo inými glukokortikoidmi sú obmedzené.

Neexistujú žiadne priame porovnávacie klinické skúšania na zistenie účinkov/nežiaducich účinkov dlhodobej liečby budezonidom v porovnaní s intermitentnou liečbou glukokortikoidmi.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Vplyv na rast

Odporúča sa, aby u detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi bola pravidelne monitorovaná ich výška. Ak dôjde k spomaleniu rastu, liečba sa má prehodnotiť. Pozorne sa musia zvážiť výhody kortikosteroidovej liečby oproti možnému riziku potlačenia rastu. U detí liečených kapsulami Entocort sa dlhodobé klinické skúšania neuskutočnili.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom podávaní budezonidu (3 mg v jednotlivej p.o. dávke) s ketokonazolom v dávke 100 mg 2-krát denne sa zvýšila plazmatická koncentrácia budezonidu v priemere 6-násobne. Pri podaní ketokonazolu 12 hodín po budezonide sa koncentrácie budezonidu zvýšili v priemere 3-násobne. Nakoľko nie sú dostupné údaje o odporúčanom dávkovaní, je lepšie vyhnúť sa tejto kombinácii liekov. Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním ketokonazolu a budezonidu má byť čo najdlhší. Je potrebné zvážiť zníženie dávky budezonidu. Je pravdepodobné, že aj ďalšie silné inhibítory CYP3A4 výrazne zvyšujú plazmatické hladiny budezonidu. Okrem toho je potrebné vyhnúť sa súbežnému požívaniu grapefruitového džúsu.

Súbežná liečba liekmi indukujúcimi CYP3A4, ako je karbamazepín, pravdepodobne spôsobuje zníženie expozíciu pre budezonid. Môže byť potrebné upraviť dávku lieku.

U žien, ktoré súbežne užívali estrogény alebo perorálne kontraceptíva, sa pozorovali zvýšené plazmatické hladiny a zvýšený účinok kortikosteroidov. Súbežné užívanie nízkych dávok kombinovaných perorálnych kontraceptív nemalo vplyv na plazmatické koncentrácie budezonidu.

Pri odporúčanom dávkovaní omeprazolu farmakokinetika perorálne podávaného budezonidu nebola ovplyvnená, zatiaľ čo cimetidín mal mierny, ale klinicky bezvýznamný účinok.

Nedá sa vylúčiť interakcia s cholestyramínom alebo antacidami. Medzi týmito liekmi a budezonidom sa odporúča dodržať približne 2-hodinový časový interval.

Keďže funkcia nadobličiek môže byť potlačená, ACTH stimulačný test na diagnostiku hypofyzárnej insuficiencie môže ukazovať nesprávne výsledky (nízke hodnoty).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V skúškach na zvieratách vyvolávali glukokortikoidy rôzne typy malformácií (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Nezdá sa však, že by sa tieto experimentálne výsledky pozorované u zvierat vzťahovali aj na ľudí. Po dlhodobom podávaní lieku sa u ľudí aj zvierat zistili znížené novorodenecké i placentárne hmotnosti. V prípade dlhotrvajúcej liečby existuje tiež riziko adrenokortikálnej supresie u novorodenca. Kortikosteroidy sa preto majú podávať gravidným ženám len po starostlivom zvážení.

Dojčenie

Budezonid sa vylučuje do materského mlieka. Udržiavacia liečba inhalačným budezonidom (200 alebo 400 µg dvakrát denne) u dojčiacich žien s astmou viedla k zanedbateľnej systémovej expozícii budezonidu u dojčených detí.

Vo farmakokinetickej štúdií bola vypočítaná denná dávka pre dieťa 0,3 % z dennej dávky podanej matke v oboch dávkach, a priemerná plazmatická koncentrácia u detí sa určila na 1/600 terapeutickú koncentráciu pozorovanej v plazme matky za predpokladu kompletnej perorálnej biologickej dostupnosti

u dieťaťa. Koncentrácie budezonidu vo vzorkách plazmy dojčených detí boli nižšie, ako je hodnota stanoviteľnosti.

Na základe údajov o inhalačne podávanom budezonide a skutočnosti, že budezonid vykazuje lineárne farmakokinetické vlastnosti v intervaloch terapeutických dávok po inhalačnom, perorálnom a rektálnom podaní, je pri terapeutických dávkach budezonidu očakávaná nízka expozícia dojčaťu.

Tieto údaje podporujú nepretržité užívanie budezonidu, perorálne a rektálne podanie počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Entocort nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich udalostí v klinických skúšaní mala ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a nezávažný charakter.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Pre výskyt nežiaducich účinkov platia nasledujúce definície frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie a orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Reakcia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Anafylaktická reakcia
	Neznáme	Reakcie hypersenzitivity (angioedém)
Poruchy endokrinného systému	Časté	Cushingoidné črty
	Veľmi zriedkavé	Spomalenie rastu
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Časté	Zmeny správania, ako sú nervozita, nespavosť, kolísanie nálad a depresia
	Menej časté	Úzkosť
	Zriedkavé	Agresivita
Poruchy nervového systému	Menej časté	Tremor, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	Časté	Neostré, rozmazané videnie
	Zriedkavé	Katarakta vrátane subkapsulárnej katarakty, glaukóm, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Reakcia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Zriedkavé	Kožné reakcie (urtikária, exantém, pruritus) Ekchymóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové kŕče
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Poruchy menštruačného cyklu

Väčšina nežiaducich udalostí, ktorá je uvedená v tomto SmPC, sa môže tiež očakávať pri inej liečbe glukokortikoidmi.

Môžu sa vyskytnúť aj ďalšie nežiaduce účinky systémových glukokortikosteroidov, ako sú Cushingoidné črty, spomalenie rastu, opuch, hypertenzia, atrofia kože, zhoršené hojenie rán, zníženie obranyschopnosti proti infekciám, retencia sodíka, zvýšená glukoneogenéza, katabolické nežiaduce účinky, osteoporóza, svalová atrofia, aktivácia infekcií (napr. tuberkulóza), účinok na toleranciu uhl'ohydrátov, aktivácia predchádzajúcich psychických porúch, inhibícia endogénnej sekrécie ACTH a kortizolu, glaukóm, zadná katarakta, trombóza a benígna intrakraniálna hypertenzia. Tieto nežiaduce účinky sú závislé od dávky, dĺžky liečby, súbežného a predchádzajúceho užívania glukokortikoidov a individuálnej citlivosti.

Klinické skúšania preukázali, že frekvencia nežiaducich účinkov viazaných na glukokortikoidy je výrazne znížená (takmer o polovicu) pri liečbe kapsulami Entocortu v porovnaní s prednizolónom v terapeuticky ekvivalentných dávkach.

Pediatrická populácia

Systémové a inhalačné kortikosteroidy, vrátane Entocortu, môžu spôsobiť zníženie rýchlosti rastu u pediatrických pacientov. Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie u pediatrických pacientov liečených kapsulami Entocortu. Na základe dostupných údajov z krátkodobých štúdií (pozri časť 5.1) je celkový pozorovaný bezpečnostný profil Entocortu u pediatrických pacientov v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Správy o akútnej toxicite alebo smrti po predávkovaní glukokortikoidmi sú zriedkavé. Preto sa nepredpokladá, že by akútne predávkovanie kapsulami Entocort, aj v prípade vysokých dávok, predstavovalo klinický problém. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroidká, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, kortikosteroidy na lokálne použitie

ATC kód: A07EA06

Presný mechanizmus účinku glukokortikosteroidov v liečbe Crohnovej choroby nie je známy. Dôležitá je pravdepodobne protizápalová aktivita, akou je inhibícia uvoľňovania mediátorov zápalu a inhibícia cytokínmi sprostredkovanej imunitnej odpovede.

Klinické údaje preukázali, že Entocort má silný lokálny protizápalový účinok. Frekvencia výskytu klinickej remisie u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým ochorením (Crohn Disease Activity Index; CDAI skóre <300) počas liečby Entocortom a prednizolónom v dávke 40 mg je ekvivalentná. V odporúčaných dávkach má však signifikantne menší vplyv na os hypotalamus-hypofýza-nadoblička (čo sa týka rannej plazmatickej hladiny kortizolu aj 24-hodinových hladín kortizolu v plazme a moči), na systémové markery zápalu, hladinu glukózy v krvi a sérovú alkalickú fosfatázu.

Pri odporúčaných dávkach lieku preukázali ACTH testy signifikantne nižší vplyv na funkciu nadobličiek ako prednizolón v dávke 40 mg.

Uskutočnila sa dvojročná štúdia zaoberajúca sa vyšetrením zmien kostnej minerálnej denzity počas liečby kapsulami Entocort alebo prednizolónom. Po liečbe kapsulami Entocort sa zaznamenala signifikantne nižšia strata kostnej hmoty ako u pacientov liečených prednizolónom. U pacientov, ktorí už boli v minulosti liečení, sa nezaznamenal žiadny rozdiel medzi týmito skupinami.

Pediatrická populácia

Funkcia HPA osi. V odporúčaných dávkach majú kapsuly Entocort podstatne menší vplyv na plazmatický kortizol, (AUC 0-24 h) plazmatického kortizolu v priebehu 24-hodín a kortizolu v moči v priebehu 24 hodín ako prednizón 20-40 mg denne ráno. ACTH testy tiež ukázali, že kapsuly Entocort v porovnaní s prednizónom majú podstatne menší vplyv na funkciu nadobličiek. Deti s Crohnovou chorobou majú o niečo vyššiu systémovú expozíciu supresie kortizolu ako dospelí s Crohnovou chorobou.

Dlhodobé štúdie sa neuskutočnili u detí liečených kapsulami Entocort. V štúdií hodnotiacej vplyv kapsúl Entocortu na supresiu kortizolu u 8 detí (v rozmedzí 9-14 rokov) a 6 dospelých, perorálne podanie 9 mg kapsulí Entocort počas 7 dní vyvolalo miernu supresiu kortizolu (\pm SD) vo vzťahu k východiskovým hodnotám o 64 % (\pm 18 %) u detí a 50 % (\pm 27 %) u dospelých. Z hľadiska bezpečnosti sa nehlásili žiadne klinicky relevantné výsledky. (Štúdia 08 - 3044)

Štúdia vykonaná u detí s miernou až stredne ťažkou Crohnovou chorobou (CDAI \geq 200) porovnala aktivitu kapsúl Entocortu v dávke 9 mg jedenkrát denne s prednizónom, podávané v zúžených dávkach, počínajúc od 1 mg/kg. Kapsulami Entocort bolo liečených 22 pacientov a 26 pacientov bolo liečených referenčným liekom prednizónom. Po 8 týždňoch liečby 70,8 % pacientov liečených prednizónom dosiahli koncový bod (CDAI \leq 150) v porovnaní s 54,5 % pacientov liečených Entocortom, rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,13$). V priebehu štúdie sa pozorovali nežiaduce účinky u 96 % pacientov liečených prednizónom a u 91 % pacientov liečených Entocortom. Povaha týchto nežiaducich účinkov bola podobná v oboch ramenách štúdie, ale výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s glukokortikoidmi (tak ako akné a mesiačikovitá tvár) bol nižší u pacientov liečených Entocortom. (Štúdia SD-08 – 3037)

Štúdia D9422C0001 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia s cieľom zhodnotiť Entocort u 108 pediatrických pacientov (deti a dospievajúci vo veku 5 až 17 rokov) s diagnostikovanou Crohnovou chorobou ľahkého až stredne ťažkého stupňa, ktorá postihuje ileum a/alebo colon ascendens. Medián trvania expozície liečby Entocortu bol 58 dní (rozmedzie: 5 dní až 90 dní). Pacienti dostávali dávky perorálneho Entocortu raz denne podľa telesnej hmotnosti, pacienti s telesnou hmotnosťou \leq 25 kg dostávali 6 mg raz denne po dobu 8 týždňov; pacienti s telesnou hmotnosťou >25 kg dostávali 9 mg raz denne po dobu 8 týždňov. Počas 8 týždňov liečby došlo k zníženiu priemerného (\pm SD) PCDAI skóre

z 19,1 ($\pm 10,1$) na 9,1 ($\pm 8,5$), čo naznačuje zlepšenie aktivity ochorenia; so zlepšením priemerného (\pm SD) IMPACT 3 skóre zo 132,1 ($\pm 18,8$) na 140,9 ($\pm 16,9$). AE sa pozorovali s podobnou frekvenciou a závažnosťou ako u dospelých a väčšinou súviseli s Crohnovou chorobou, pubertou a možnými GCS súvisiacimi s vedľajšími účinkami.

Štúdia D9422C00002 bola otvorená, neporovnávajúca štúdia s cieľom zhodnotiť Entocort 6 mg raz denne ako udržiavaciu liečbu u 50 pediatrických pacientov (deti a dospievajúci vo veku 5 až 17 rokov) s diagnózou Crohnovej choroby ľahkého až stredne ťažkého stupňa, ktorá postihuje ileum a/alebo colon ascendens, a ktorí boli v klinickej remisii (PCDAI ≤ 10). Liečba pozostávala z 12-týždňovej udržiavacej liečebnej fázy s dávkou 6 mg raz denne a 2-týždňovej fázy s postupným znižovaním dávky na 3 mg raz denne. Medián trvania expozície liečby Entocortu bol 98,5 dní (rozmedzie: 11 dní až 135 dní). Väčšina pacientov zostala v klinickom štádiu remisie, keďže nedošlo k žiadnym významným zmenám v priemernom PCDAI kompozitnom skóre alebo IMPACT 3 skóre. Na začiatku liečby bol priemer (SD) PCDAI 4,85 (3,62) a po 12 týždňoch udržiavacej liečby Entocortom 6 mg denne 6,89 (8,08). V rovnakých časových okamihoch bolo priemerné IMPACT3 skóre 145,62 (12,43) a 146,98 (15,48), v uvedenom poradí. AE sa pozorovali s podobnou frekvenciou a závažnosťou ako u dospelých a väčšinou súviseli s Crohnovou chorobou, pubertou a možnými GCS súvisiacimi s vedľajšími účinkami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní čistého mikronizovaného budezonidu je absorpcia rýchla a ako sa zdá, úplná. Hlavná frakcia liečiva sa absorbuje v ileu a v colon ascendens. U pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou je biologická dostupnosť po jednorazovej dávke v rozsahu 12 až 20 %. U zdravých jedincov boli tieto hodnoty 9 až 12 %.

Zdá sa, že pri odporúčanom dávkovaní sú plazmatické koncentrácie budezonidu u detí vyššie ako u dospelých.

Distribúcia

Budezonid má distribučný objem približne 3 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny je priemerne 85-90 %. Po perorálnom podaní budezonidu v dávke 9 mg vo forme kapsúl Entocortu sa priemerná plazmatická koncentrácia 5-10 nmol/l dosahuje v priebehu 3 až 5 hodín.

Biotransformácia

Počas prvého prechodu pečňou podlieha budezonid extenzívnej (asi 90 %) biotransformácii na metabolity s nízkou glukokortikosteroidovou aktivitou. Glukokortikosteroidová aktivita hlavných metabolitov - 6 β -hydroxybudezonidu a 16 α -hydroxyprednizolónu - je menšia ako 1 % aktivity budezonidu. Metabolizmus budezonidu je primárne sprostredkovaný CYP3A4, podskupinou cytochrómu 450.

Eliminácia

Rýchlosť eliminácie budezonidu po podaní kapsúl Entocort je limitovaná rýchlosťou absorpcie; plazmatický polčas je približne 4 hodiny. Metabolity sa vylučujú nezmenené alebo v konjugovanej forme, hlavne obličkami. V moči nebol zistený žiaden intaktný budezonid. Budezonid má vysoké hodnoty systémového klirensu (približne 1,2 l/min), plazmatický polčas po intravenóznom podaní je priemerne 2 až 3 hodiny.

Kinetika budezonidu je závislá od použitej terapeutickojej dávky.

Pediatrická populácia

V štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku kapsúl Entocort u 8 detí (v rozmedzí 9 - 14 rokov) a 6 dospelých, kapsuly Entocort v dávke 9 mg počas 7 dní vyvolali systémovú expozíciu (AUC), ktorá bola o 17% vyššia u detí ako u dospelých, s maximálnou koncentráciou (C_{max}) o 50 % vyššou u detí ako u dospelých (Priemerná AUC \pm SD: deti 41,3 nmol/l \pm 21,2; dospelí 35,0 nmol/l \pm 19,8). Priemerná C_{max} \pm SD: deti 5,99 nmol/l \pm 3,45; dospelí 3,97 nmol/l \pm 2,11). (Štúdia 08-3044)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky akútnych, subakútnych a chronických štúdií toxicity ukázali, že systémové účinky budezonidu, napr. znížené príberanie na váhe, atrofia lymfatického tkaniva a kôry nadobličky sú menej výrazné alebo podobné účinkom pozorovaným po podaní iných glukokortikosteroidov.

Budezonid bol podrobený šiestim rozličným testovacím systémom. Neukázali sa žiadne mutagénne ani klastogénne účinky.

Zvýšený výskyt gliómov mozgu u samcov potkanov, pozorovaný v skúškach karcinogenity nebol potvrdený v opakovanej skúške, v ktorej sa výskyt gliómov v jednotlivých pokusných skupinách s aktívnou liečbou (budezonid, prednizolón, triamcinolón) a kontrolnou skupinou nelíšil.

Zmeny pečene (primárne hepatocelulárne neoplazmy) zistené u samcov potkanov v pôvodnej skúške karcinogenity sa pozorovali opakovane - tak v skúške s budezonidom ako aj s referenčnými kortikosteroidmi. Tieto účinky predstavujú skupinový efekt a pravdepodobne súvisia s ovplyvnením receptorov.

Dostupné klinické skúsenosti ukazujú, že nie sú ani náznaky toho, že by budezonid alebo iné glukokortikosteroidy vyvolávali mozgové gliómy alebo primárne hepatocelulárne neoplazmy u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

tributyl-acetyl-citrát
emulzia simetikónu 30 %
disperzia etylcelulózy 30 %
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1 : 1, 30 % disperzia
polysorbát 80
sacharóza
kukuričný škrob
mastenec
trietyl-citrát

Obal kapsuly:

želatína
laurylsíran sodný
koloidný oxid kremičitý
potravínarský olej
oxid titaničitý (E 171)
čierny oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

Potlač kapsuly:

čierny oxid železitý (E 172)
šelak
hydroxid amónny
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe žiadne inkompatibility.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Kapsuly uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajú pri teplote do 30 °C. Po každom použití uzáver dobre uzavrite.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša, skrutkovací uzáver z PP obsahujúci vysušovadlo, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 50 alebo 100 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0003/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. marca 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024