

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Entocort 3 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje budesonidum 3,0 mg.  
Pomocné látky se známým účinkem: zrněný cukr

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

Crohнова choroba: Léčba Crohnovy choroby postihující ileum a/nebo colon ascendens.

Mikroskopická kolitida: Entocort je indikován k

- indukci remise u pacientů s aktivní mikroskopickou kolitidou
- udržovací léčbě mikroskopické kolitidy u pacientů s relapsem onemocnění po indukční fázi léčby.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

*Aktivní Crohnova choroba:* 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 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.

*Aktivní mikroskopická kolitida:* Doporučená dávka je 9 mg jednou denně ráno (což odpovídá 3 tobolkám) po dobu až 8 týdnů.

Udržovací léčba má být zahájena pouze po relapsu příznaků mikroskopické kolitidy, ne při jejich prvním objevení.

*Udržovací léčba mikroskopické kolitidy:* Doporučená dávka je 6 mg jednou denně ráno (což odpovídá 2 tobolkám). Na základě klinického stavu pacienta je možné zvážit snížení dávky na 3 mg jednou denně ráno (což odpovídá 1 tobolce). Léčba má trvat maximálně 6 měsíců.

#### *Pediatrická populace*

*Aktivní Crohnova choroba:* 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.

*Aktivní mikroskopická kolitida:* Pro indikaci mikroskopická kolitida nebyly bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících stanoveny.

#### *Starší pacienti*

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

Před ukončením léčby přípravkem Entocort je třeba dávku postupně snižovat během posledních 2 až 4 týdnů léčby.

#### 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 promísit s polévkovou lžící jablečné šťávy a spolknout. Obsah tobolek se nesmí drtit ani kousat.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na budesonid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. 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, glaukodem nebo kataraktou, nebo diabetem či glaukodem 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, protože tito pacienti mohou mít útlum kůry nadledvin. U těchto pacientů je vhodné sledovat funkci nadledvin a dávky systémově působících steroidů je nutné snižovat velmi opatrně.

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 někdy vyvolá expresi alergie, např. ve formě rýmy nebo ekzému, které byly dříve pod kontrolou systémově podávanými léčivými.

Plané neštovice a spalničky mohou mít u pacientů léčených perorálně glukokortikoidy těžší průběh. Proto je vhodné u pacientů, kteří neprodělali tato infekční onemocnění, omezit riziko možné expozice. Pokud již k expozici došlo, může být indikován imunoglobulin proti Varicella zoster (VZIG) anebo 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.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících ketokonazol a kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. 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 vyloučit pravidelnou konzumaci grepů či pití grepové šťávy. Jiné šťávy (pomerančová či jablečná) neinhibují CYP3A4 (viz též bod 4.5).

#### Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

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

**Přípravek obsahuje zrněný cukr** (sacharóza a kukuřičný škrob). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

#### Pediatrická populace

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

#### **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, itraconazolem, 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.

Z důvodu suprese adrenální funkce může dojít ke zkreslení výsledků (nízké hodnoty) u ACTH stimulačního testu v diagnóze funkce hypofýzy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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.

##### Kojení

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 inhalovaný budesonid, se předpokládá, že expozice kojence je nízká.

Tato data podporují použití perorálně nebo rektálně podávaného budesonidu i v období kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

Pro výskyt nežádoucích účinků byly použity následující definice: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Endokrinní poruchy	Časté	cushingoidní zjev
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	hypokalemie

Psychiatrické poruchy	Časté	poruchy chování, např. nervozita, nespavost, změny nálady a deprese
	Méně časté	úzkosti
	Vzácné	agresivita
Oční poruchy	Vzácné	katarakta včetně subkapsulární katarakty, glaukom, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Srdeční poruchy	Časté	palpitace
Gastrointestinální poruchy	Časté	dyspepsie
	Méně časté	duodenální nebo žaludeční vřed
	Vzácné	pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	kožní reakce (kopřivka a exantém)
	Vzácné	ekchymóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	svalové křeče
	Vzácné	osteonekróza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	menstruační poruchy
Poruchy nervového systému	Méně časté	Třes, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	zpomalení růstu

Většina nežádoucích účinků uvedená v tomto souhrnu údajů o přípravku se očekává také u jiných glukokortikoidů.

V klinických studiích měla většina nežádoucích účinků mírnou intenzitu a nezávažný charakter. Nežádoucí účinky typické pro systémově působící glukokortikoidy (cushingoidní znaky a zpomalení rychlosti růstu) se mohou objevit i při podávání přípravku Entocort. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na podávané dávce, době léčby, současně 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 podstatně snížena (asi o 50 %) ve srovnání s ekvipotentními dávkami prednisolonu.

#### Pediatrická populace

Systémově a inhalačně podávané kortikosteroidy včetně přípravku Entocort mohou způsobit zpomalení růstu u dětí. U dětí léčených přípravkem Entocort tvrdé tobolky nebyly provedeny dlouhodobé klinické studie. Na základě dat dostupných z krátkodobých studií (viz bod 5.1) je celkový bezpečnostní profil přípravku Entocort u pediatrické populace stejný s bezpečnostním profilem u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Hlášení o projevech akutní toxicity nebo smrti po předávkování glukokortikoidy jsou vzácná. Akutní předávkování přípravkem Entocort, 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 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 protizánětlivá léčiva  
ATC kód: A07EA06

#### *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 obsažený v přípravku Entocort 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 hypothalamus-hypofýza-nadledviny*

V doporučených dávkách má Entocort podstatně menší vliv na ranní plazmatické koncentrace kortizolu, na 24hodinové 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 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 nebo prednisolonem po dobu až dvou let bylo prokázáno, že vliv přípravku Entocort na pokles minerální density je významně menší než vliv prednisolonu.

#### *Kolagenní kolitida*

Dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie, které trvaly šest a osm týdnů, zkoumaly klinický a histologický účinek přípravku Entocort v dávce 9 mg denně v léčbě kolagenní kolitidy. V první studii byli pacienti randomizováni do dvou skupin, 26 pacientů užívalo Entocort v dávce 9 mg denně a 25 užívalo placebo po dobu 6 týdnů. 3 pacienti z každé skupiny ukončili studii předčasně. Výskyt klinické remise (definované jako <3 stolice denně a v průměru <1 vodnatá stolice denně) byl signifikantně vyšší ( $p < 0,001$ ) ve skupině užívající Entocort, než ve skupině s placebem 86,9% proti 13,6%. Histologické zlepšení (zánětlivé ukazatele) bylo pozorováno u 14 pacientů ve skupině s Entocortem (60,9%) a u jednoho pacienta ve skupině s placebem (4,5%;  $p < 0,001$ ). V žádné ze skupin nedošlo ke změně kolagenové vrstvy (Miehlke et al. 2002). Ve druhé studii bylo randomizováno 10 pacientů do skupiny užívající Entocort po dobu 8 týdnů (9 mg denně po dobu 4 týdnů, 6 mg denně po dobu 2 týdnů, 3 mg denně po dobu 2 týdnů) a 10 do skupiny s placebem. U všech 10 pacientů ze skupiny s Entocortem byla pozorována klinická odpověď (definována jako snížení frekvence stolice nebo snížení její hmotnosti o >50%), zatímco ve skupině s placebem to byli jen 2 pacienti ( $p < 0,001$ ) (Bonderup et al. 2003).

#### *Lymfocytární kolitida*

U 15 pacientů s lymfocytární kolitidou byla provedena jedna randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Jedenáct subjektů bylo léčeno Entocortem v dávce 9 mg denně a čtyři pacienti užívali placebo po dobu 8 týdnů. Klinická odpověď (definovaná jako nejméně 50% snížení počtu stolic) byla pozorována u 25 % pacientů ve skupině s placebem versus 91 % ve skupině s Entocortem ( $p=0,03$ ) (Pardi et al. 2009).

### Pediatrická populace

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

Entocort 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 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 nebyly provedeny. Ve studii, která hodnotila vliv přípravku Entocort 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 % ( $\pm$ 18 %) u dětí a o 50 % ( $\pm$ 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).

Otevřená, nekontrolovaná studie D9422C0001 byla navržena pro posouzení přípravku Entocort u 108 pediatrických pacientů (děti a dospívající ve věku 5 až 17 let) s mírnou až středně závažnou Crohnovou nemocí ilea a vzestupného tračníku. Medián trvání léčby přípravkem Entocort byl 58 dnů (rozmezí 5 až 90 dnů). Pacientům byla podána dávka přípravku Entocort perorálně jednou denně dle jejich tělesné hmotnosti, pacientům s hmotností  $\leq 25$  kg byla podána dávka 6 mg jednou denně po dobu 8 týdnů; pacientům s hmotností  $\geq 25$  kg byla podána dávka 9 mg jednou denně po dobu 8 týdnů. Během 8 týdnů léčby došlo ke snížení průměrného ( $\pm$ SD) PCDAI skóre z 19,1 ( $\pm$ 10,1) na 9,1 ( $\pm$ 8,5), což ukázalo na zlepšení v aktivitě onemocnění; se zlepšením průměrného ( $\pm$ SD) IMPACT 3 skóre z 132,1 ( $\pm$ 18,8) na 140,9 ( $\pm$ 16,9). Nežádoucí účinky byly pozorovány s podobnou frekvencí a závažností jako u dospělých a byly většinou spojeny s Crohnovou nemocí, pubertálním věkem a možnými účinky GCS.

Otevřená, nekomparativní studie D9422C00002 byla navržena pro posouzení léčby přípravkem Entocort 6 mg jednou denně v udržovací léčbě u 50 pediatrických pacientů (děti a dospívajících ve věku 5 až 17 let) s mírnou až středně závažnou Crohnovou nemocí ilea a vzestupného tračníku, kteří byli klinicky v remisi ( $PCDAI \leq 10$ ). Léčba sestávala z 12 týdnů udržovací léčby 6 mg denně a 2 týdenní fáze s 3 mg jednou denně. Medián trvání léčby přípravkem Entocort byl 98,5 dnů (rozmezí 11 až 135 dnů). Většina pacientů zůstala ve fázi klinické remise, jelikož nedošlo k žádným zásadním změnám v průměrném PCDAI nebo IMPACT 3 skóre. Průměrné (SD) PCDAI bylo 4,85 (3,62) při zahájení a 6,89 (8,08) po 12 týdnech udržovací léčby přípravkem Entocort v dávce 6 mg denně. Ve stejných časových bodech bylo průměrné IMPACT 3 skóre 145,62 (12,43) respektive 146,98 (15,48). Nežádoucí účinky byly pozorovány s podobnou frekvencí a závažností jako u dospělých a byly většinou spojeny s Crohnovou nemocí, pubertálním věkem a možnými účinky GCS.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání mikronizovaného budesonidu dochází k rychlé a úplné absorpci. Po podání Entocort tvrdé tobolky se hlavní frakce léčiva absorbuje v ileu a vzestupném tračníku. Průměrná systémová dostupnost budesonidu po jednorázovém podání Entocort 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 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 $\beta$ -hydroxybudesonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován především CYP3A, isoformou cytochromu P450.

### Eliminace

Eliminace budesonidu po podání Entocort 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, tj. 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 nález 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 se zaměřením na gastrointestinální trakt byly provedeny na pokusných opicích rodu *Cynomolgus* v dávkách až 5 mg/kg (tj. 25krát 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, kopolymer MA/EA 1:1 30% disperze, triethyl-citrát (E1505), protipěňivá emulze, polysorbát 80 (E433), mastek (E553b), zrněný cukr (sacharóza 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 uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Bílá HDPE lahvička, PP šroubovací bezpečnostní uzávěr, součástí uzávěru je LDPE vložka, obsahující 2,4 mg silikagelu (vysoušedlo).

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.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden, Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/1056/97-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19.11.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 19.6.2013

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 5. 2019