

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entocort klyzma 2 mg tableta a rozpouštědlo pro rektální suspenzi

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta pro rektální suspenzi obsahuje budesonidum 2,3 mg. Připravené klyzma má objem 115 ml. Reziduální objem po aplikaci přípravku je asi 15 ml, tzn., že jednotlivá dávka budesonidu je asi 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza, monohydrát laktózy (tablety), methylparaben, propylparaben (roztok)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta a rozpouštědlo pro rektální suspenzi (klyzma).

Jedno klyzma se skládá:

- ze slabě nažloutlé bikonvexní tablety.
- ze 115 ml čirého bezbarvého roztoku.
- z jednotlivě baleného aplikátoru klyzmatu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida v oblasti konečníku, colon sigmoideum a colon descendens a eventuálně Crohnova choroba v této lokalizaci.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Jedno Entocort klyzma na noc po dobu 4 týdnů. Plného účinku je obvykle dosaženo v průběhu 2-4 týdnů. Pokud nedojde k remisi onemocnění v průběhu 4 týdnů, může být doba léčby prodloužena na 8 týdnů.

##### *Pediatrická populace*

Zkušenosti s podáváním přípravku dětem jsou omezené.

##### *Starší pacienti*

Není nutná úprava dávkování.

##### Způsob podání

Entocort klyzma sestává z tablet, rozpouštědla v lahvičce a jednotlivě balených aplikátorů pro vpravení rektální suspenze.

Pacienta je nutné poučit o následujících zásadách:

- pečlivě přečíst „Příbalovou informaci“, která je součástí každého balení

- suspenzi k podání do konečníku připravit těsně před podáním, jednu tabletu vhodit do lahvičky s rozpouštědlem, intenzivně třepat nejméně po dobu 15 sekund až do úplného rozpuštění.
- aplikovat suspenzi večer před spaním

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na budesonid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.  
Systémové nebo lokální 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 infekčním onemocněním nebo jinými problémy, kdy mohou mít systémové glukokortikoidy nežádoucí účinky.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, kteří jsou převáděni z léčby systémově účinkujícími glukokortikoidy, protože 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 účinkujících glukokortikoidů 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 účinkujících glukokortikoidů.

Převod pacienta z léčby systémově účinkujícími glukokortikoidy na Entocort klyzma někdy vyvolá expresi alergie, např. ve formě rýmy nebo ekzému.

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

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).

##### 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 zvaženo 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.

Při chronickém podávání vyšších dávek přípravku se mohou zvýraznit systémové účinky glukokortikoidů (hyperkortizolismus a suprese nadledvin). Vzhledem k aplikační cestě a lékové formě je však předávkování při chronickém podávání přípravku Entocort klyzma nepravděpodobné.

**Entocort klyzma obsahuje laktózu, methyl- a propylparaben**, které mohou u některých pacientů vyvolat reakci z přecitlivělosti.

#### 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 budesonidu po perorálním podání.

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 však může zvyšovat systémovou dostupnost budesonidu.

Studie *in vivo* prokázaly, že perorálně podávaný ketokonazol nebo proteázové inhibitory (účinné inhibitory CYP3A4 v játrech a sliznici gastrointestinálního traktu) vyvolaly několikanásobný vzestup biologické dostupnosti perorálního budesonidu (viz bod 4.4). 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 u jiných glukokortikoidů, k vývojovým abnormalitám plodu. Vztah těchto poznatků k situaci u lidí nebyl dosud ověřen. Podobně jako podávání jiných léčiv, je nutné i v případě podávání přípravku Entocort klyzma v průběhu těhotenství vážít potenciální prospěch pro matku a riziko pro plod.

##### Kojení

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

Entocort klyzma nemá žádný 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 ( $< 1/10000$ ).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Časté	gastrointestinální poruchy, např. flatulence, nauzea, průjem, dyspepsie
	Méně časté	duodenální nebo gastrický vřed
	Vzácné	pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	kožní reakce (kopřivka a exantém)
	Méně časté	ekchymóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	osteonekróza
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese
	Méně časté	agitovanost a nespavost, úzkosti
	Vzácné	agresivita
Endokrinní poruchy	Vzácné	projevy nebo příznaky systémových účinků glukokortikoidů včetně hypofunkce nadledvin
Poruchy oka	Vzácné	katarakta včetně subkapsulární katarakty, glaukom, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	anafylaktická reakce

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

Ve vzácných případech se mohou po rektálním podání budesonidu, patrně v závislosti na podané dávce, délce podávání, současné a předchozí léčbě glukokortikoidy a individuální vnímavosti pacienta, objevit systémové účinky glukokortikoidů včetně hypofunkce nadledvin.

#### 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 a/nebo smrti po předávkování glukokortikoidy jsou vzácná. Akutní předávkování přípravkem Entocort klyzma, dokonce i ve vysokých dávkách, není zpravidla klinickým problémem. Pro případ akutního předávkování není k dispozici specifické antidotum. Pokud by omylem došlo k perorální aplikaci tablet, doporučuje se okamžitě provést výplach žaludku, vyvolat zvracení a následně podpůrnou a symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti:

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva  
ATC kód: A07EA06

Budesonid je glukokortikoid s vysokým lokálním protizánětlivým účinkem.

Přesný mechanismus účinku glukokortikoidů v léčbě ulcerózní kolitidy není zcela znám. Důležité jsou pravděpodobně protizánětlivé účinky, jako je inhibice uvolňování mediátorů zánětu a inhibice imunitní odpovědi zprostředkované cytokiny.

Při doporučeném dávkování přípravku Entocort klyzma budesonid nevyvolává klinicky významné změny bazálních plazmatických koncentrací kortisolu ani koncentrací po stimulaci ACTH. Vliv na ranní plazmatické koncentrace kortisolu a funkci nadledvin jsou významně menší ve srovnání s podáním 25 mg prednisolonu denně ve formě klyzmatu.

#### Pediatrická populace

Ve 4týdenní jednoduše zaslepené randomizované referenční látkou kontrolované studii v paralelních větvích byla srovnávána klinická účinnost a bezpečnost glukokortikoidu ve formě klyzmatu u 47 dětí s ulcerózní kolitidou. 23 dětí (7-15 let) bylo randomizováno a léčeno přípravkem Entocort klyzma a 24 dětí (6-15 let) přípravkem Pred-Clyzma klyzma. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla remise definovaná endoskopickým průkazem zlepšení a absencí klinických příznaků ulcerózní kolitidy. Podíl pacientů v remisi po 4 týdnech léčby byl 50 % ve skupině léčené přípravkem Entocort klyzma a 71 % ve skupině Pred-Clyzma klyzma. Rozdíl nebyl statisticky významný. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byla suprese nadledvin definovaná změnami kortizolu v plazmě po stimulaci ACTH. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v podílu pacientů s normální funkcí nadledvin po 4 týdnech léčby (Entocort 73 %, Pred-Clyzma 33 %). (Studie LD-008-0003).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Biologická dostupnost budesonidu po rektálním podání ve formě klyzmatu zdravým dobrovolníkům je asi 15 % (rozmezí 3 až 50 %). Ve srovnání s perorálním podáním je vyšší variabilita naměřených hodnot důsledkem významné biotransformace budesonidu prvním průchodem játry po rektálním podání a interindividuálních rozdílech ve venózní drenáži rekta. Po rektální aplikaci je absorpce budesonidu rychlá a kompletní v průběhu 3 hodin.

#### Distribuce

Budesonid má distribuční objem ( $V_d$ ) asi 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je v průměru 85-90 %. Průměrné maximální hodnoty plazmatických koncentrací ( $c_{max}$ ) budesonidu po rektální aplikaci 2 mg budesonidu dosahují 2-3 nmol/l (rozmezí 1-9 nmol/l) a jsou dosaženy v průběhu 1,5 h ( $t_{max}$ ).

## Biotransformace

Budesonid je intenzivně metabolizován (asi z 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. Biotransformace budesonidu je zprostředkována především isoenzymem CYP3A cytochromu P450.

## Eliminace

Metabolity budesonidu jsou exkretovány volné nebo v konjugované formě především ledvinami. V moči nebyl nalezen samotný budesonid. Budesonid má vysokou hodnotu celkové plazmatické clearance ( $Cl_p$ ) asi 1,2 l/min a hodnotu plazmatického biologického poločasu ( $t_{1/2}$ ) po i.v. podání v průměru 2-3 hodiny.

## Linearita

Farmakokinetika budesonidu je lineárně závislá na dávce (po perorálním podání 3,9 a 15 mg budesonidu ve formě tvrdých tobolek dochází k porporcionálnímu nárůstu hodnot  $c_{max}$  a AUC).

### **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 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).

Změny jater (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.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Tablety:

Laktóza, dihydrát natrium-riboflavin-fosfátu (E101), monohydrát laktózy, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium - stearát.

Roztok:

Chlorid sodný, methylparaben (E218), propylparaben (E216), čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety v polyamid/Al/PVC/Al blistru a krabičce. Roztok pro rektální suspenzi (klyzma) v LDPE lahvičce s uzávěrem. Balení obsahuje také jednotlivě balené aplikátory (rektální aplikátory klyzmatu). Balení obsahuje blistr se 7 tabletami, 7 lahviček s rozpouštědlem pro rektální suspenzi, 7 aplikátorů (rektální aplikátor klyzmatu) a 7 plastových sáčků k použití při aplikaci klyzmatu.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Viz bod 4.2.

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**

56/770/97-C

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

10. 9. 1997/13. 2. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 5. 2021