

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entocort, 3 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 3 mg budesonidu (*Budesonidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, korpus w kolorze jasnoszarym, wieczko w kolorze różowym. Na wieczku kapsułki znajduje się czarny napis: „CIR 3 mg”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Choroba Crohna - o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.
- Mikroskopowe zapalenie jelita grubego - indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.
- Leczenie podtrzymujące u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani żuć. W razie trudności z połykaniem kapsułek można otworzyć, a jej zawartość połączyć po wymieszaniu z łyżką stołową soku jabłkowego. Produkt należy zażywać rano.

Podczas odstawiania produktu Entocort, należy stopniowo zmniejszać jego dawkę (patrz punkt 4.4).

#### *Dorośli*

Dawkę produktu Entocort należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, zależnie od nasilenia choroby. Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu Entocort.

#### *Aktywna Choroba Crohna*

Podczas zaostrzenia choroby zalecana dawka dobową wynosi 9 mg (3 kapsułki) raz na dobę. Produkt należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni. Następnie, w celu utrzymania remisji, zaleca się podawanie produktu Entocort w dawce 6 mg (2 kapsułki) raz na dobę.

W celu zastąpienia prednizolonu u pacjentów zależnych od steroidów zaleca się dawkę 6 mg (2 kapsułki) raz na dobę. Po wprowadzeniu do leczenia produktu Entocort dawka stosowanego dotychczas prednizolonu powinna być stopniowo zmniejszana.

#### *Mikroskopowe zapalenie jelita grubego*

W indukcji remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego

dawka wynosi 9 mg (3 kapsułki) raz na dobę, podawana rano, przez okres 8 tygodni. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez ostatnie dwa tygodnie leczenia.

#### *Leczenie podtrzymujące w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego*

Leczenie podtrzymujące należy wdrożyć jedynie w przypadku nawrotu objawów mikroskopowego zapalenia jelita grubego, nie w pierwszym epizodzie objawów.

Zalecana dawka: 6 mg (2 kapsułki) raz na dobę, podawana rano, z możliwością zmniejszenia dawki do 3 mg (1 kapsułka) u stabilnych, bezobjawowych pacjentów.

Leczenie można kontynuować maksymalnie przez 9 miesięcy, stopniowo zmniejszając dawkę.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dawki stosowane u pacjentów w wieku podeszłym są takie same, jak u dorosłych. Doświadczenia w stosowaniu produktu Entocort u osób w podeszłym wieku są jednak ograniczone.

#### *Dzieci w wieku 8 lat i starsze, o masie ciała większej niż 25 kg*

Zalecana dawka dobowa w chorobie Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu u dzieci wynosi 9 mg (3 kapsułki) na dobę. Produkt należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni.

Pełny skutek leczniczy jest zwykle osiągnięty w ciągu 2 do 4 tygodni.

Nie ma doświadczeń w stosowaniu produktu Entocort dłużej niż 12 tygodni.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa się biodostępność budesonidu. W sytuacjach stresowych, podczas gorączki lub wysiłku należy rozważyć rozpoczęcie podawania dodatkowo glikokortykosteroidu o działaniu ogólnym lub zwiększenie dawki produktu Entocort. U pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną należy rozważyć zwiększenie jej dawki, jeżeli jednocześnie podaje się glikokortykosteroidy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Zakażenia bakteryjne, grzybicze lub wirusowe.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zakażeniami np. gruźlicą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, psychozami, niewydolnością serca, jaskrą, zaćmą, po niedawno wykonanych zabiegach zespołów jelitowych, z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy i jaskry, innymi schorzeniami, w których glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ.

Szczególne uwagi należy zwrócić na pacjentów, u których zamienia się leczenie glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym na produkt Entocort. U tych pacjentów może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy. Podczas odstawiania produktów prednizolonu i rozpoczynania leczenia produktem Entocort mogą wystąpić działania niepożądane (patrz punkt 4.8).

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek zakażenia podczas stosowania produktu Entocort należy zachować szczególne środki ostrożności i rozpocząć leczenie przyczynowe. Ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg u osób leczonych glikokortykosteroidami podawanymi doustnie. Dlatego pacjenci, którzy nie chorowali na ospę wietrzną i odrę, lub u których odporność na te choroby wygasła, powinni unikać kontaktu z chorymi na ospę wietrzną i odrę. W razie kontaktu pacjenta zażywającego produkt Entocort z chorym na ospę wietrzną lub odrę należy rozważyć podanie specyficznych przeciwciał przeciwko ospie wietrznej lub dożylnie koncentratu przeciwciał o szerokim zakresie swoistości. Jeśli wystąpią objawy ospy wietrznej, można rozważyć podanie leków przeciwwirusowych.

Po długotrwałym stosowaniu produktu Entocort może się zmniejszyć endogenne wydzielanie ACTH. Dlatego w razie odstawiania produktu Entocort należy stopniowo zmniejszać jego dawkę.

W okresie zmniejszania dawki produktu Entocort niektórzy pacjenci odczuwają pogorszenie stanu zdrowia z powodu występowania niespecyficznych objawów jak bóle mięśni i stawów. W rzadkich przypadkach działanie glikokortykosteroidów może być niewystarczające, czego objawami są: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach konieczne może być zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Zmiana leczenia z glikokortykosteroidów o silniejszym działaniu ogólnym na produkt Entocort może ujawnić reakcje alergiczne, np. zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, które były wcześniej tłumione przez lek o silnym działaniu ogólnym. Takie reakcje alergiczne należy leczyć objawowo lekami przeciwhistaminowymi i (lub) środkami o działaniu miejscowym.

Glikokortykosteroidy mogą zmniejszyć odpowiedź osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na stres. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi lub w innych sytuacjach stresowych zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających ketokonazol i kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów. Jeśli nie można uniknąć łączenia leków, odstęp między zastosowaniem dawek poszczególnych leków powinien być jak najdłuższy. W takim przypadku należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu (patrz punkt 4.5).

Po nadmiernym spożyciu soku grejpfrutowego (który zmniejsza aktywność CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit), ogólnoustrojowe wystawienie na działanie doustnie przyjętego budezonidu zwiększa się dwukrotnie. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych głównie poprzez CYP3A4, podczas stosowania budezonidu należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (inne soki, jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują działania CYP3A4). Patrz punkt 4.5.

Podczas długotrwałego podawania budezonidu w dużych dawkach mogą wystąpić objawy ogólne działania glikokortykosteroidów, takie jak wysokie stężenie kortyzolu w surowicy i zahamowanie czynności kory nadnerczy.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, powodując zmniejszone wydalanie budezonidu i zwiększone ogólnoustrojowe wystawienie na działanie budezonidu. Należy ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Entocort.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę dobową (3 tabletki), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia budezonidem lub innym glikokortykosteroidem u pacjentów, u których wystąpiło wznowienie choroby Crohna po długotrwałym leczeniu, są ograniczone.

Nie ma wyników badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania budezonidu i glikokortykosteroidów podawanych w sposób przerywany (kursy).

#### **Wpływ na wzrost**

Zaleca się przeprowadzanie regularnej kontroli wzrostu u dzieci długotrwanie otrzymujących glikokortykosteroidy. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy ponownie ocenić zasadność terapii. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające z terapii glikokortykosteroidami i możliwe ryzyko zahamowania wzrostu. Nie prowadzono długotrwałych badań dotyczących stosowania u dzieci produktu Entocort w postaci kapsułek.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Omeprazol w dawkach zalecanych nie wywiera żadnego wpływu na farmakokinetykę budezonidu podawanego doustnie, podczas gdy cymetydyna wywiera niewielki, ale klinicznie nieistotny, wpływ na farmakokinetykę budezonidu.

Metabolizm budezonidu odbywa się głównie poprzez CYP3A4.

Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol, itrakonazol i inhibitory proteazy HIV, mogą zwiększać kilkakrotnie ogólnoustrojowe wystawienie na działanie budezonidu, patrz punkt 4.4. Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać jednoczesnego stosowania powyższych leków. Jeśli nie jest to możliwe, należy zachować najdłuższy możliwy odstęp pomiędzy zastosowaniem dawek poszczególnych leków i rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Podczas leczenia budezonidem nie należy pić soku grejpfrutowego, patrz punkt 4.4.

Nie wydaje się, aby budezonid hamował działanie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4, gdyż charakteryzuje się on małym powinowactwem do tego enzymu.

Jednoczesne podawanie budezonidu i substancji zwiększających aktywność izoenzymu CYP 3A4, np. karbamazepiny, może zmniejszać wystawienie organizmu pacjenta na działanie budezonidu, co może wymagać zwiększenia jego dawki.

Zwiększenie stężenia glikokortykosteroidów i nasilenie ich działania obserwowano u pacjentek zażywających estrogeny i steroidowe środki antykoncepcyjne. Efektu takiego nie obserwowano podczas jednoczesnego stosowania budezonidu ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi małe dawki hormonów.

Nie można wykluczyć interakcji budezonidu z cholestyraminą lub lekami zobojętniającymi treść żołądka. Zaleca się podawanie budezonidu dwie godziny po zażyciu lub przed zażyciem wymienionych leków.

Ze względu na możliwe hamowanie czynności nadnerczy, test stymulacji ACTH do diagnozowania niedoczynności przysadki mózgowej może pokazywać fałszywe wyniki (niskie wartości).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów podanie doustne budezonidu ciężarnym zwierzętom jest związane z występowaniem zaburzeń rozwoju płodu (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe układu kostnego). Znaczenie tych zjawisk w odniesieniu do ludzi nie zostało udokumentowane. Jak w przypadku innych leków, stosowanie budezonidu w ciąży możliwe jest tylko wówczas, gdy korzyści dla matki ze stosowania leku przewyższają ryzyko dla płodu. Zaobserwowano występowanie mniejszej masy urodzeniowej noworodków i mniejszej masy łożyska po długotrwałym stosowaniu budezonidu przez matki. Ryzyko wystąpienia niewydolności kory nadnerczy u noworodka było większe, jeżeli matka długotrwale zażywała budezonid.

### Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka karmiących kobiet.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci inhalacji (200 lub 400 mikrogramów dwa razy dziennie) u kobiet z astmą karmiących piersią nie skutkowało u karmionych dzieci istotnym klinicznie narażeniem na działanie budezonidu.

W badaniach farmakokinetycznych, szacowana dzienna dawka u niemowląt stanowiła 0,3% dziennej dawki u matki, przy obydwu poziomach dawkowania, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej limitu oznaczalności.

Bazując na danych dotyczących budezonidu w postaci do inhalacji i faktu, iż wykazuje on liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznych dawek i przerw między stosowaniem kolejnych dawek przy stosowaniu wziewnym, doustnym i doodbytniczym, wystawienie na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią przewidywana jest jako mała.

Dane te potwierdzają możliwość kontynuowania stosowania budezonidu, doustnie lub doodbytniczo, podczas karmienia piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Entocort nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Częstość zdefiniowana jest następująco: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Działania niepożądane pogrupowane ze względu na częstość występowania oraz klasyfikację układów i narządów**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	zahamowanie wydzielania endogenego ACTH i kortyzolu, objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga
	Bardzo rzadko	Spowolnienie wzrostu

Zaburzenia oka	Rzadko	Jaskra, zaćma, w tym zaćma podtorebkowa tylna, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dyspepsja
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drżenie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany zachowania takie jak nerwowość, bezsenność, zmiany nastroju i depresja
	Niezbyt często	Niepokój, nadpobudliwość ruchowa
	Rzadko	Agresja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje skórne (pokrzywka, osutka)
	Rzadko	Wybroczyny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie odporności na zakażenia

Większość działań niepożądanych wymienionych w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego można oczekiwać również w przypadku innych metod leczenia glikokortykosteroidami.

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

Wystąpić mogą działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo (np. objawy podobne do zespołu Cushinga i spowolnienie wzrostu). Takie działania niepożądane zależą od dawki, czasu trwania terapii, jednoczesnego lub wcześniejszego stosowania innych glikokortykosteroidów i indywidualnej wrażliwości.

Podczas leczenia glikokortykosteroidami obserwowano również inne działania niepożądane i w związku z tym mogą one wystąpić podczas stosowania budezonidu: obrzęki, nadciśnienie tętnicze, zaniki skóry, zaburzenia gojenia się ran, retencja sodu, zwiększona glukoneogeneza, działania niepożądane związane z katabolizmem, osteoporoza, zanik mięśni, uczynnienie zakażeń (np. gruźlicy), zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zaostrenia zaburzeń psychicznych, jaskra, zaćma, zakrzepica, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Wystąpienie tych działań zależy od zastosowanej dawki, czasu zażywania leku i wrażliwości osobniczej.

### Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy stosowane miejscowo do nosa i działające układowo, w tym Entocort, mogą powodować ograniczenie szybkości wzrostu u populacji pediatrycznej. Nie prowadzono długotrwałych badań dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży produktu Entocort w postaci kapsułek. Z dostępnych danych pochodzących z badań krótkoterminowych (patrz punkt 5.1) wynika, że ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Entocort obserwowany u dzieci jest zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Rzadko zgłaszano przypadki ostrej toksyczności lub śmierci po przedawkowaniu glikokortykosteroidów. Ostre przedawkowanie budezonidu w postaci kapsułek, nawet po zażyciu bardzo dużych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. Nie ma specyficznego antidotum dla budezonidu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykosteroid do stosowania miejscowego.  
Kod ATC: A07E A06

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu choroby Crohna nie jest znany. Prawdopodobnie polega on na działaniu przeciwzapalnym, tj. zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowaniu reakcji z udziałem cytokin. Wewnętrzna aktywność budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż prednizolonu.

Dane z badań kliniczno-farmakologicznych oraz kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że produkt Entocort ma działanie miejscowe. Przy porównywalnej z prednizolonem skuteczności klinicznej Entocort wykazuje znacząco mniejszy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (zarówno na poranne stężenie kortyzolu w surowicy, jak i dobowe stężenie kortyzolu w moczu i surowicy), ogólnoustrojowe wskaźniki reakcji zapalnej, stężenie glukozy i aktywność fosfatazy zasadowej.

W próbie z ACTH Entocort w dawkach zalecanych słabiej wpływał na czynność nadnerczy niż prednizolon.

W dwuletnich badaniach klinicznych dotyczących zmiany wysycenia mineralnego kości u pacjentów nie leczonych wcześniej steroidami stwierdzono, że Entocort wykazuje słabszy wpływ na zmniejszanie wysycenia mineralnego kości niż prednizolon. Nie wykazano różnicy między grupami pacjentów leczonych już uprzednio steroidami.

#### Dzieci i młodzież

Czynność osi przysadka-podwzgórze-nadnercza.

Podczas stosowania dawek terapeutycznych, kapsułki Entocort wywołują znacząco mniejszy wpływ na poranne stężenie kortyzolu w osoczu, na 24-godzinne stężenie kortyzolu w osoczu (AUC 024 h) i na 24 godzinne stężenie kortyzolu w moczu, niż prednizolon w dawce 20-40 mg dziennie. Również badania ACTH wykazały, że kapsułki produktu Entocort miały znacząco mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy, w porównaniu z prednizolonem. U dzieci z chorobą Crohna obserwowano nieznacznie większe ogólnoustrojowe wystawienie na działanie produktu i supresję kortyzolu niż u dorosłych z chorobą Crohna.

Nie prowadzono długotrwałych badań dotyczących stosowania u dzieci produktu Entocort w postaci kapsułek. W badaniach oceniających wpływ kapsułek produktu Entocort na supresję kortyzolu u 8 dzieci (w wieku od 9 do 14 lat) i 6 dorosłych, doustne stosowanie 9 mg produktu Entocort w postaci kapsułek przez 7 dni nasiliło średnią supresję kortyzolu ( $\pm$  SD) o 64% ( $\pm$  18%) u dzieci i 50% ( $\pm$  27%) u dorosłych w odniesieniu do wartości wyjściowych. Nie dokonano żadnych klinicznie znaczących obserwacji w odniesieniu do bezpieczeństwa. (Badanie 08-3044)

Badanie przeprowadzono wśród dzieci z łagodną do umiarkowanej chorobą Crohna (CDAI  $\geq$  200) porównując działanie kapsułek produktu Entocort w dawce 9 mg raz dziennie z prednizolonem, którego dawki, poczynając od 1 mg/kg, były zmniejszane. 22 pacjentów stosowało Entocort a 26 prednizolon. Po 8 tygodniach leczenia, 70,8% pacjentów leczonych prednizolonem osiągnęło punkt końcowy (CDAI  $\leq$  150), w porównaniu z 54,5% pacjentów przyjmujących Entocort; różnica nie była statystycznie znacząca ( $p = 0,13$ ). W dalszej części badania, działania niepożądane obserwowano u 96% pacjentów stosujących prednizolon i u 91% pacjentów przyjmujących produkt Entocort. Rodzaj tych działań niepożądanych był zbliżony w obydwu grupach, ale częstość występowania działań niepożądanych związanych z działaniem glikokortykosteroidów (takie jak trądzik i twarz księżycowata) była mniejsza u pacjentów stosujących Entocort. (Badanie SD-008-3037).

Badanie D9422C0001, otwarte bez grupy kontrolnej, miało na celu ocenę stosowania produktu Entocort u 108 pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat), u których zdiagnozowano łagodną do umiarkowanej chorobę Crohna jelita krętego i (lub) okrężnicy wstępującej. Mediana czasu ekspozycji na leczenie produktem Entocort wyniosła 58 dni (zakres: od 5 do 90 dni). Pacjentom podawano Entocort doustnie raz na dobę w dawce zależnej od masy ciała, pacjenci o masie ciała  $\leq$ 25 kg otrzymywali dawkę 6 mg raz na dobę przez okres 8 tygodni; pacjenci o masie ciała  $>$ 25kg otrzymywali dawkę 9 mg raz na dobę przez 8 tygodni. W czasie 8 tygodni leczenia nastąpiło zmniejszenie średniej wartości ( $\pm$ SD) PCDAI z 19,1 ( $\pm$ 10,1) do 9,1 ( $\pm$ 8,5), co wskazuje na poprawę aktywności choroby; z poprawą średniej wartości ( $\pm$ SD) IMPACT 3 z 132,1 ( $\pm$ 18,8) do 140,9 ( $\pm$ 16,9). Działania niepożądane obserwowano z taką samą częstością i ciężkością jak u dorosłych, w większości przypadków były związane z chorobą Crohna, dojrzewaniem i prawdopodobnie stosowaniem glikokortykosteroidów.

Badanie D9422C00002, otwarte nie-porównawcze, miało na celu ocenę produktu Entocort stosowanego w dawce 6 mg raz na dobę stosowanego w leczeniu podtrzymującym u 50 pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat) ze zdiagnozowaną łagodną do umiarkowanej chorobą Crohna jelita krętego i (lub) okrężnicy wstępującej, którzy byli w stanie klinicznej remisji (PCDAI  $\leq$ 10). Leczenie obejmowało fazę leczenia podtrzymującego z dawką 6 mg podawaną raz dziennie przez 12 tygodni i 2-tygodniową fazę zmniejszania dawki do 3 mg raz dziennie. Mediana czasu ekspozycji na leczenie produktem Entocort wyniosła 98,5 dni (zakres: od 11 do 135 dni). Większość pacjentów pozostała w stanie klinicznej remisji, ponieważ nie było większych zmian w średniej wartości kompozytowej PCDAI lub wartości IMPACT 3. Średnia (SD) PCDAI wyniosła 4,85 (3,62) na początku i 6,89 (8,08) po 12 tygodniach leczenia podtrzymującego produktem Entocort w dawce 6 mg raz na dobę. W tych samych punktach czasowych średnia wartości IMPACT 3 wyniosła odpowiednio 145,62 (12,43) i 146,98 (15,48). Działania niepożądane obserwowano z taką samą częstością i ciężkością jak u dorosłych, w większości przypadków były związane z chorobą Crohna, dojrzewaniem i prawdopodobnie stosowaniem glikokortykosteroidów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu czystego, zmikronizowanego budezonidu jest on szybko i całkowicie wchłaniany. Po zażyciu produktu Entocort w kapsułkach budezonid wchłania się głównie w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej. Po zastosowaniu pojedynczej dawki produktu Entocort biodostępność budezonidu u pacjentów z czynną chorobą Crohna wynosi od 12 do 20%. U zdrowych ochotników biodostępność budezonidu po zażyciu produktu Entocort wynosi od 9 do 12%.



Podczas stosowania zalecanych dawek stężenia budezonidu w osoczu dzieci są większe niż u dorosłych.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3 l/kg masy ciała. Od 85 do 90% budezonidu wiąże się z białkami osocza. Po podaniu doustnym 9 mg (3 kapsułki) produktu Entocort maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3 godzinach do 5 godzin i wynosi od 5 do 10 nmol/l.

#### Metabolizm

Podczas pierwszego przejścia przez wątrobę około 90% budezonidu jest metabolizowane. Metabolity budezonidu wykazują małą aktywność glikokortykosteroidową. Aktywność dwóch głównych metabolitów budezonidu, 6 $\beta$ -hydroksybudezonidu i 16 $\alpha$ -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie budezonidu jest CYP 3A4, należący do układu enzymatycznego cytochromu P450.

#### Eliminacja

Wchłanianie jest głównym czynnikiem wpływającym na parametry wydalania budezonidu podanego w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu (produkt Entocort). Okres półtrwania budezonidu wynosi około 4 godzin. Metabolity są wydalane głównie przez nerki, w postaci wolnej lub sprzężonej. W moczu nie stwierdzano niezmienionego budezonidu. Budezonid ma duży klirens 1,2 l/min. Średni okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi od 2 do 3 godzin. W zakresie dawek terapeutycznych parametry farmakokinetyczne budezonidu zależą wprost proporcjonalnie od zażytej dawki preparatu.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu porównującym farmakokinetykę kapsułek produktu Entocort u 8 dzieci (w wieku od 9 do 14 lat) i 6 dorosłych, stosowanie 9 mg produktu Entocort w postaci kapsułek przez 7 dni zwiększyło ogólnoustrojowe wystawienie na działanie budezonidu (AUC), które u dzieci było 17 % większe niż u dorosłych, z maksymalnym stężeniem ( $C_{max}$ ) 50% większym u dzieci niż dorosłych (średnie AUC  $\pm$  SD: dzieci 41,3 nmol/l  $\pm$  21,2; dorośli 35,0 nmol/l  $\pm$  19,8. Średnie  $C_{max}$   $\pm$  SD: dzieci 5,99 nmol/l  $\pm$  3,45; dorośli 3,97 nmol/l  $\pm$  2,11). (Badanie 08-3044)

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania ostrej i przewlekłej toksyczności wykazały, że ogólne działanie budezonidu na ustrój (np. zmniejszenie przyrostu masy ciała, zanik kory nadnerczy i tkanki limfoidalnej) jest w porównaniu z działaniem innych glikokortykosteroidów mniejsze lub podobne.

W przeprowadzonych badaniach budezonid nie wykazywał działania mutagennego. Zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów, obserwowane w przeprowadzonym badaniu dotyczącym kancerogenności, nie zostało potwierdzone w kolejnych badaniach. Częstość występowania glejaków w grupie leczonej budezonidem, prednizolonem lub triamcynolonem i grupie kontrolnej była taka sama.

Podczas badań nad kancerogennością u samców szczurów wykryto zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wywodzące się z komórek wątroby). W kolejnych badaniach zmiany te wykryto zarówno w grupie, której podawano budezonid, jak i w grupie, której podawano inne glikokortykosteroidy. Najprawdopodobniej powstawanie tych zmian jest związane z działaniem na specyficzny receptor i jest typowe dla całej grupy leków.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie znalazły potwierdzenia podczas stosowania klinicznego budezonidu u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### *Substancje pomocnicze*

Etyloceluloza, tributylu acetylocytrynian, kopolimer kwasu metakrylowego typu C, trietylu cytrynian, środek przeciwpieniący, polisorbata 80, talk, peletki cukrowe (sacharoza + skrobia kukurydziana).

Skład kapsułki: żelatyna, sodu laurylosiarczan, olej jadalny, krzemu dwutlenek koloidalny, żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), tytanu dwutlenek (E 171).

Skład atramentu do napisu na kapsułkach: szelak, żelaza tlenek czarny, potasu wodorotlenek, amonu wodorotlenek.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik z polipropylenu w tekturowym pudełku, zawierający 100 kapsułek.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4303

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**