



1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entocort, 3 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Budesonidum

Jedna kapsułka zawiera 3 mg budesonidu.

Substancje pomocnicze, 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.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy rozgryzać ani żuć. W razie trudności z połykaniem kapsułkę 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. 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.

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.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

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. Preparat należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni. Pełny skutek leczniczy jest zwykle osiągany 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 budezonidu. 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 budezonid lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność u pacjentów z 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.

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których zamienia się leczenie glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym na produkt Entocort. U tych pacjentów mogą wystąpić objawy związane ze zmniejszeniem dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym (zahamowanie czynności kory nadnerczy). Podczas odstawiania produktów prednizolonu i rozpoczynania leczenia produktem Entocort mogą wystąpić działania niepożądane (patrz punkt 4.8).

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.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Entocort u pacjentów w okresie wzrostu. Podczas leczenia należy kontrolować wzrost u dzieci i młodzieży. 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 może wystąpić niewydolność kory nadnerczy. Niewydolność kory nadnerczy należy podejrzewać, gdy wystąpią takie objawy, jak uczucie zmęczenia, 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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

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.

Budezonid może 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.

Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie budezonidu jest CYP 3A4, należący do układu enzymatycznego cytochromu P450. Substancje takie, jak ketokonazol lub sok grejpfrutowy, które zmniejszają aktywność tego enzymu, mogą powodować zwiększenie biodostępności budezonidu. Nie zaleca się w związku z tym jednoczesnego podawania budezonidu z ketokonazolem i (lub) sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Podczas długotrwałego podawania budezonidu w dużych dawkach mogą wystąpić objawy ogólne charakterystyczne dla dużego stężenia glikokortykosteroidów w surowicy i zahamowania czynności kory nadnerczy.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów. Po podaniu doustnym budezonidu pacjentom z niewydolnością wątroby zwiększa się jego biodostępność. Farmakokinetyka budezonidu podanego dożylnie jest taka sama u osób zdrowych oraz u pacjentów z marskością wątroby.

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).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego podawania budezonidu w dawce 3 mg raz na dobę i ketokonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę zaobserwowano 6 razy większe stężenie budezonidu w surowicy. Jeżeli ketokonazol był podany 12 godzin po podaniu budezonidu stężenie było 3 razy większe. Nie ma doświadczeń dotyczących dawkowania budezonidu u pacjentów zażywających jednocześnie ketokonazol i w związku z tym nie należy stosować tych leków jednocześnie. Podobny wpływ na stężenie budezonidu mogą mieć inne substancje zmniejszające aktywność izoenzymu CYP 3A4. Podczas leczenia budezonidem nie należy pić soku grejpfrutowego.

Podczas jednoczesnego podawania budezonidu i substancji zwiększających aktywność izoenzymu CYP 3A4, np. karbamazepiny, prawdopodobnie stężenie budezonidu będzie mniejsze. Należy w związku z tym rozważyć zmianę dawki budezonidu.

Zwiększenie stężenia budezonidu obserwowano również u pacjentek zażywających estrogeny i doustne środki antykoncepcyjne. Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia budezonidu podczas jego jednoczesnego podawania ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi małe dawki hormonów.

W dawkach zalecanych cymetydyna wywiera niewielki, klinicznie nieistotny wpływ na farmakokinetykę budezonidu. Omeprazol nie wywiera żadnego wpływu na farmakokinetykę budezonidu podawanego doustnie.

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

4.5. Cięża lub laktacja

Ciąża

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów podanie doustne budezonidu ciężarnym zwierzętom jest związane z występowaniem zaburzeń rozwoju płodu (rozszczip podniebienia, wady rozwojowe układu kostnego). Znaczenie tych zjawisk w odniesieniu do ludzi nie zostało udokumentowane. 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. Podobnie jak w przypadku innych leków przed rozpoczęciem podawania produktu Entocort podczas ciąży należy rozważyć, czy przewidywane korzyści dla matki są większe niż ryzyko dla płodu.

Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania budezonidu do mleka matki. Przed rozpoczęciem podawania produktu Entocort podczas karmienia piersią należy rozważyć, czy przewidywane korzyści dla matki są większe niż ryzyko dla dziecka.

4.6. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt Entocort nie wpływa na sprawność psychofizyczną kierowców i operatorów maszyn.

4.7. Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia endokrynologiczne: zahamowanie wydzielania endogennego ACTH i kortyzolu, objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga.

Zaburzenia żołądka i jelit: dyspepsja.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: skurcze mięśni, drżenia.

Zaburzenia oka: zaburzenia ostrości widzenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie odporności na zakażenia, zaburzenia miesiączkowania.

W badaniach klinicznych zaobserwowano, że po zastosowaniu produktu Entocort w dawce 9 mg na dobę częstość działań niepożądanych jest mniejsza niż po podaniu prednizolonu w dawce 40 mg na dobę.

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, hipokaliemia, retencja sodu, zwiększona glukoneogeneza, działania niepożądane związane z katabolizmem, osteoporoza, zanik mięśni, opóźnienie wzrostu u dzieci, uczynnienie zakażeń (np. gruźlicy), zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zaostrzenia zaburzeń psychicznych, jaskra, zaćma, zakrzepica, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Wystąpienie tych działań zależy od zastosowanej dawki, czasu zażywania leku i wrażliwości osobniczej.

4.8. Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie produktu Entocort, 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 preparat 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.

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 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie budezonidu jest CYP 3A4, należący do układu enzymatycznego cytochromu P450.

Wydalanie

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.

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, polisorbat 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, lecytyna sojowa, silikon, potasu wodorotlenek, amonu wodorotlenek.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Leku nie stosować po upływie terminu ważności, który jest podany na opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z polipropylenu w tekturowym pudełku, zawierający 100 kapsułek.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4303

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

23-07-1999
06-10-2004
01-07-2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -07- 21

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-962 Warszawa
ul. Miodowa 15