

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Entocort 2 mg

Tablety a vehikulum na rektálnu suspenziu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dispergovateľná tableta Entocortu 2 mg obsahuje 2,3 mg budezonidu. Entocort 2 mg sa rekonštituuje pred použitím. Objem rekonštituovanej rektálnej suspenzie je 115 ml. Reziduálny objem po jej podaní je asi 15 ml. Jedna dávka podaná pacientovi obsahuje približne 2 mg budezonidu. Takže 1 ml rekonštituovanej rektálnej suspenzie obsahuje 0,02 mg budezonidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

1 ml vehikula na rektálnu suspenziu obsahuje 0,8 mg metyl-parahydroxybenzoátu a 0,2 mg propyl-parahydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta a vehikulum na rektálnu suspenziu.

- Entocort 2 mg je kombinované balenie, ktoré pozostáva z dvoch komponentov z tablety a vehikula na rektálnu suspenziu: tablety sú slabožlté, okrúhle, bikonvexné dispergovateľné tablety.
- vehikulum na rektálnu suspenziu je bezfarebný, číry roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Ulcerózna kolitída postihujúca rektum, colon sigmoideum a colon descendens.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dospelí: Jedna rektálna suspenzia lieku Entocort na noc počas 4 týždňov. Plný účinok sa obvyčajne dosiahne v priebehu 2-4 týždňov. Ak po 4 týždňoch pacient nie je v remisii, liečba sa môže predĺžiť na 8 týždňov.

Pri podávaní lieku Entocort starším pacientom nie je nutné upraviť dávkovanie.

##### *Pediatrická populácia*

Skúsenosti s podávaním Entocortu deťom sú obmedzené.

##### Spôsob podávania

### **Návod na správne použitie rektálnej suspenzie Entocort**

Entocort 2 mg pozostáva z 2 komponentov: dispergovateľnej tablety, vehikula na rektálnu suspenziu vo fľaši a samostatne zabaleného rektálneho nadstavca na podanie klyzmy.

#### **Poznámka: Je dôležité poučiť pacienta, aby si:**

- pozorne prečítal návod na použitie v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je vložená v každom balení lieku,
- pripravil rektálnu suspenziu bezprostredne pred použitím, dal jednu dispergovateľnú tabletu do fľaše s vehikulom na rektálnu suspenziu, potom dôkladne pretrepal fľašu po dobu aspoň 15 sekúnd alebo až kým sa tableta úplne rozptýli.

Rektálna suspenzia sa aplikuje večer pred spaním.

### **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 je potrebná u pacientov s infekciami alebo s nejakým iným zdravotným stavom, kde kortikosteroidy môžu mať nežiaduce účinky.

#### **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.

Zvláštnu pozornosť je treba venovať pacientom, ktorým bola doterajšia liečba celkovo podávanými glukokortikosteroidmi (ktoré majú väčší systémový účinok) zmenená na liečbu rektálnou suspenziou Entocort. U týchto pacientov môže dôjsť k adrenokortikálnej insuficiencii, preto sa musí zväziť monitorovanie adrenokortikálnej funkcie a dávky systémovej steroidnej liečby sa majú redukovať opatrne. Vo fáze prechodu z liečby celkovo pôsobiacimi steroidmi na liečbu Entocortom sa môžu u niektorých pacientov objaviť nešpecifické ťažkosti, ako napr. bolesti vo svaloch a kĺboch. 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, ktoré majú vyšší systémový účinok, rektálnou suspenziou Entocort, môže niekedy demaskovať alergie, napr. rinitídu alebo ekzém, ktoré boli dovtedy pod kontrolou.

Poškodená funkcia pečene môže ovplyvniť elimináciu kortikosteroidov. Farmakokinetika intravenózne podaného budesonidu je však u pacientov s cirhózou pečene a u zdravých osôb podobná. Poškodená funkcia pečene ovplyvňuje farmakokinetiku budesonidu po perorálnom podaní, čo dokazuje zvýšená systémová dostupnosť.

*In vivo* skúšky preukázali, že perorálne podaný ketokonazol (známy inhibítor aktivity CYP3A4 v pečeni a sliznici tráviaceho traktu, pozri tiež časť 4.5) spôsobuje niekoľkonásobné zvýšenie systémovej expozície perorálnemu budesonidu. Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A, vrátane ketokonazolu a liekov obsahujúcich kobicistát, zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov.

Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takom prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.5).

Ak je rektálna suspenzia Entocort podávaná dlhodobo v nadmerných dávkach, môžu sa prejaviť systémové účinky glukokortikosteroidov, ako sú hyperkorticismus a adrenálna supresia. Avšak pri liekovej forme - rektálna suspenzia - a spôsobe aplikácie je v tomto prípade nepravdepodobné dlhodobé predávkovanie (pozri časť 4.9).

#### *Pomocné látky*

Liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát. Môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

U žien, ktoré súbežne užívali estrogény alebo perorálne kontraceptíva, sa pozorovali zvýšené plazmatické hladiny a zvýšený účinok kortikosteroidov. Avšak nízke dávky kombinovaných perorálnych kontraceptív, ktoré mali za následok viac ako dvojnásobne vyššiu plazmatickú koncentráciu perorálneho prednizolónu, nemali žiadny výrazný účinok na plazmatické hladiny pri perorálne podávanom budezonide.

Metabolizmus budezonidu je primárne sprostredkovaný CYP3A4, podskupinou cytochrómu 450. Inhibícia metabolizmu iných liečiv budezonidom prostredníctvom CYP3A4 je nepravdepodobná, pretože budezonid má nízku afinitu k tomuto enzýmu. Inhibícia CYP3A4, napr. ketokonazolom, môže však zvýšiť systémovú expozíciu budezonidu (pozri časť 4.4).

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

Podanie budezonidu, podobne ako iných glukokortikosteroidov gravidným zvieratám, je spojené s poruchami vývoja plodu. Význam týchto nálezov na situáciu u ľudí zatiaľ nebol stanovený. Podobne ako pri aplikácii akýchkoľvek liekov počas gravidity, aj podávanie Entocortu sa má individuálne zvážiť, berúc do úvahy možné terapeutické prínosy pre pacientku a riziko pre plod. Budezonid sa vylučuje do materského mlieka.

#### Dojčenie

Udržiavacia liečba s 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 v období 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

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri podávaní rektálnej suspenzie Entocortu, sú uvedené v Tabuľke 1.

##### 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
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	Prejavy alebo príznaky systémového účinku glukokortikosteroidov vrátane hypofunkcie nadobličky
Psychické poruchy	Časté Menej časté Zriedkavé	Depresia Agitovanosť, insomnie, úzkosť Agresivita
Poruchy nervového systému	Menej časté	Psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	Zriedkavé	Katarakta vrátane subkapsulárnej katarakty, glaukóm, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne poruchy, ako napr. flatulencia, nauzea, hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Zriedkavé	Kožné reakcie (urtikária, exantém) Ekchymóza

Väčšina nežiaducich udalostí, ktoré sú uvedené v tomto SPC, sa môže tiež očakávať pri inej liečbe glukokortikoidmi.

V zriedkavých prípadoch sa pri rektálne aplikovaných glukokortikosteroidoch môžu vyskytnúť prejavy alebo príznaky systémového účinku glukokortikosteroidov vrátane hypofunkcie nadobličky. Tieto príznaky sú pravdepodobne závislé od dávky, dĺžky liečby, súbežného a predchádzajúceho užívania glukokortikoidov a individuálnej citlivosti.

##### 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 a/alebo smrti po predávkovaní glukokortikoidmi sú zriedkavé. Preto sa nepredpokladá, že akútne predávkovanie rektálnou suspenziou Entocort, aj v prípade nadmerných dávok, je klinickým problémom. V prípade akútneho predávkovania nie je dostupné žiadne špecifické antidotum. Ak dôjde omylom k perorálnej aplikácii vysokých dávok dispergovateľných tabliet Entocortu, liečba

pozostáva z okamžitého výplachu žalúdka alebo vyvolania vracania a z podpornej a symptomatickej liečby.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiaroidá, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, kortikosteroidy na lokálne použitie, ATC kód: A07EA06

Budezonid je glukokortikosteroid so silným lokálnym protizápalovým účinkom.

Presný mechanizmus účinku glukokortikosteroidov v liečbe ulceróznej kolitídy nie je známy. Dôležitú úlohu má pravdepodobne protizápalová aktivita - inhibícia uvoľňovania mediátorov zápalu a inhibícia bunkovej imunitnej odpovede.

V odporúčaných dávkach nevyvoláva rektálna suspenzia Entocort žiadne klinicky významné zmeny v bazálnych plazmatických hladinách kortizolu, ani v odpovedi na stimuláciu ACTH. Vplyv na ranné plazmatické hladiny kortizolu a na funkciu nadobličiek je signifikantne menší v porovnaní s účinkom rektálnej suspenzie prednizolónu v dávke 25 mg denne.

4-týždňová zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná referenčne, paralelná skupinová štúdia porovnávala klinickú účinnosť a bezpečnosť glukokortikosteroidových klystírov u 47 detí s ulceróznou kolitídou. 23 detí (v rozmedzí 7-15 rokov) bolo randomizovaných a liečených rektálnou suspenziou Entocort a 24 detí (v rozmedzí 6-15 rokov) s Pred-Clysmo klystírom. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola remisia definovaná endoskopickým zlepšením a vymiznutím klinických príznakov ulceróznej kolitídy. Remisia po 4 týždňoch bola 50 % v skupine s Entocortom a 71 % v skupine Pred-Clysmo. Rozdiel nebol štatisticky významný. Premenná primárna bezpečnosť bola potlačenie funkcie nadobličiek, definované zmenou hladín kortizolu v plazme po ACTH stimulácii. Došlo ku štatisticky významnému rozdielu v podiele pacientov s normálnou funkciou nadobličiek v týždni 4 (Entocort 73 %, Pred-Clysmo 33 %). (Štúdia LD-008-003).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po rektálnom podaní rektálnej suspenzie Entocortu zdravým dobrovoľníkom bola systémová dostupnosť približne 15 % (v rozmedzí od 3 do 50 %). Veľká variabilita je pravdepodobne spôsobená individuálnymi rozdielmi vo venóznej drenáži rekta, ktorá vedie k obídeniu pečene. Absorpcia budezonidu podaného rektálne je rýchla a prakticky ukončená v priebehu 3 hodín.

#### Distribúcia

Distribučný objem budezonidu je približne 3 l/kg. Väzba na plazmatické proteíny je v priemere 85-90 %. Maximálna plazmatická koncentrácia budezonidu po rektálnom podaní 2 mg budezonidu dosahuje priemerne 2-3 nmol/l (od 1 do 9 nmol/l), a to v priebehu 1,5 hodiny.

#### Biotransformácia

Budezonid podlieha počas prvého prechodu pečeňou vysokému stupňu biotransformácie (~ 90 %) na metabolity s nízkou glukokortikosteroidnou aktivitou. Glukokortikosteroidná aktivita hlavných metabolitov (6 $\beta$ -hydroxybudezonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednizolónu) je menej ako 1 % aktivity budezonidu. Metabolizmus budezonidu je primárne sprostredkovaný CYP3A4, podskupinou cytochrómu 450.

#### Eliminácia

Metabolity sa vylučujú nezmenené alebo v konjugovanej forme, hlavne cez obličky. Intaktný budezonid nebol zistený v moči. Budezonid má vysoký systémový klírens (približne 1,2 l/min); plazmatický polčas po i.v. a rektálnom podaní je v priemere 2 až 3 hodiny.

#### Linearita/nelinearita

Kinetika budezonidu má lineárny priebeh s podanou dávkou, čo dokazuje na dávke závislé zvýšenie  $V_{max}$  a AUC po perorálnom podaní 3,9 a 15 mg budezonidu (kapsuly Entocort).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Výsledky akútnych, subakútnych a chronických skúšok toxicity ukázali, že systémové účinky budezonidu, napr. znížené priberanie 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 skúške 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 v pečeni (primárne hepatocelulárne neoplazmy) zistené u samcov potkanov v pôvodnej skúške karcinogenity sa pozorovali opakovane - tak v skúške s budezonidom ako aj s referenčnými glukokortikosteroidmi. Tieto účinky sú najpravdepodobnejšie vo vzťahu k receptorom a sú teda efektom vzťahujúcim sa na určitú triedu (živočíchov).

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**

Tablety:

bezvodá laktóza  
sodná soľ riboflavínium-fosfátu (E101)  
monohydrát laktózy  
krospovidón  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý

Vehikulum na rektálnu suspenziu:

chlorid sodný  
metyl-parahydroxybenzoát (E 218)  
propyl-parahydroxybenzoát  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Druh obalu:                   tablety: hliníkový blister  
vehikulum na rektálnu suspenziu: fľaša z nízkoenzitného polyetylénu (LDPE)  
s uzáverom z vysokodenzitného polyetylénu (HDPE)

Obsah balenia:  
1 balenie - papierová škatuľa obsahuje: 7 tabliet s hmotnosťou 2,3 mg, 7 fliaš  
s vehikulom na rektálnu suspenziu s objemom 115 ml a 7 samostatne zabalených  
rektálnych nástavcov (aplikátorov na klyzmu) a plastové vrecká.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.  
Návod na použitie, pozri časť 4.2.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0004/99-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

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

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021

### ***Návod na použitie***

Entocort 2 mg sa má podať večer pred spaním.

Entocort 2 mg je kombinované balenie, ktoré pozostáva z dvoch komponentov z tablety a vehikula na rektálnu suspenziu. Dispergovateľná tableta sa pred použitím musí rozptýliť vo vehikule na rektálnu suspenziu.

Rektálna suspenzia sa pripravuje bezprostredne pred použitím.

Pred použitím klyzmy s budezonidom si pozorne prečítajte túto písomnú informáciu a presne dodržiavajte uvedené pokyny.

Ako pripraviť rektálnu suspenziu:

1. Odskrutkujte uzáver z jednej plastovej fľašky.
2. Vyberte jednu dispergovateľnú tabletu z hliníkového obalu a vložte ju do fľašky.
3. Uzáver naskrutkujte späť na fľašku a ubezpečte sa, že je pevne nasadený.
4. Silne potraсте fľaškou najmenej 15 sekúnd alebo až kým sa tableta rozptýli a vytvorí sa slabo žltá suspenzia.
5. Odskrutkujte uzáver.
6. Vyberte z obalu rektálny nadstavec a nasad'te ho na fľašu.
7. Klyzma je teraz pripravená a má sa použiť ihneď.
8. Lahnite si na ľavý bok. Jednu ruku vsuňte do plastového vrečka a cezeň uchopte fľašku. Obsah fľašky opäť potraсте. Vsuňte rektálny nadstavec fľašky do konečníka a vyprázdnite obsah fľašky. Pretiahnite vrečko cez prázdnu fľašku a vyhod'te do odpadu.
9. Prevráťte sa na brucho a zostaňte v tejto polohe 5 minút.  
Nájdite si vhodnú polohu na spanie. Skúste zadržať rektálnu suspenziu čo najdlhšie, najlepšie po celú noc.

Poznámka: Po pripravení je rektálna suspenzia s budezonidom určená na okamžité podanie.