

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENTOCIR 3 mg capsule rigide a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida di ENTOCIR contiene: budesonide 3 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti: vedi sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

Le capsule rigide di ENTOCIR 3 mg sono di gelatina dura con il corpo grigio chiaro opaco e la testa rosa opaco in cui è stampata la scritta radiale nera "CIR 3 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Morbo di Crohn di grado da lieve a moderato ad interessamento ileale e/o del colon ascendente.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Le capsule vanno deglutite intere con dell'acqua.

Il contenuto delle capsule non deve essere masticato o frantumato.

ADULTI

Malattia in fase attiva

La dose giornaliera raccomandata nella fase attiva è di 9 mg in un'unica somministrazione al mattino, per un periodo fino ad otto settimane. La piena efficacia è usualmente raggiunta entro 2-4 settimane.

Mantenimento della remissione

Per mantenere la remissione, si consiglia una dose di 6 mg da somministrare una volta al giorno, al mattino.

Sostituzione del prednisolone con Entocir

Per la sostituzione di prednisolone, nei pazienti dipendenti dai glucocorticosteroidi, viene raccomandata la dose di 6 mg di ENTOCIR in un'unica somministrazione al mattino.

Quando il trattamento con ENTOCIR capsule è iniziato, la dose di prednisolone deve essere ridotta gradualmente.

BAMBINI

I dati disponibili sull'uso di ENTOCIR capsule nei bambini sono limitati (vedi sezioni 5.1 e 5.2) ed insufficienti per supportarne la sicurezza e l'efficacia nella popolazione pediatrica. Pertanto, l'uso di ENTOCIR nei bambini non può essere raccomandato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori dati.

ANZIANI

Si consiglia lo stesso dosaggio degli adulti. Tuttavia, l'esperienza con ENTOCIR capsule negli anziani è limitata.

NB: Prima della sospensione della terapia la dose di ENTOCIR va ridotta gradualmente.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità alla budesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

Gruppi speciali di pazienti

Da usare con cautela nei pazienti con infezioni batteriche, fungine o virali, ipertensione arteriosa, diabete mellito, osteoporosi, ulcera peptica, glaucoma o cataratta o con una storia familiare di diabete o glaucoma o in qualsiasi altra condizione in cui l'uso di glucocorticosteroidi può avere effetti indesiderati.

Varicella e morbillo possono avere un decorso più grave in pazienti che assumono glucocorticosteroidi orali. In pazienti che non hanno mai contratto tali infezioni, è necessario usare cautela per evitare l'esposizione al contagio. In caso sia avvenuta l'esposizione, può essere indicato un trattamento con immunoglobuline per la varicella zoster o con un concentrato di immunoglobuline per via endovenosa. In caso di varicella manifesta, considerare l'opportunità di somministrare farmaci antivirali.

Passaggio dalla terapia con glucocorticosteroidi sistemici a ENTOCIR

Particolare cautela è necessaria nei pazienti che passino dal trattamento con glucocorticosteroidi per via sistemica, con più elevati effetti sistemici, ad ENTOCIR capsule. In tali pazienti la funzionalità surrenalica potrebbe essere soppressa. E' quindi consigliabile un controllo della funzionalità surrenalica e la dose di steroidi sistemici va ridotta con cautela.

Durante la riduzione della dose di glucocorticosteroidi sistemici, alcuni pazienti potrebbero riferire malessere non meglio specificato, ad es. dolori muscolari e articolari. Un'insufficienza sistemica di glucocorticosteroidi deve essere sospettata qualora, in rari casi, insorgano sintomi quali stanchezza, mal di testa,

nausea e vomito. In questi casi è talvolta necessario aumentare temporaneamente la dose di glucocorticosteroidi sistemici.

I glucocorticosteroidi possono ridurre la risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress. Un trattamento supplementare a base di glucocorticosteroidi sistemici è consigliato nei pazienti che vengono sottoposti ad un intervento chirurgico o ad altre condizioni di stress.

Il passaggio dal trattamento con glucocorticosteroidi per via sistemica, ad ENTOCIR capsule evidenzia talvolta allergie, ad es. riniti ed eczemi, che erano in precedenza controllate dal farmaco somministrato per via sistemica.

Pazienti con ridotta funzionalità epatica

La riduzione della funzionalità epatica può influire sull'eliminazione dei glucocorticosteroidi. La farmacocinetica dopo somministrazione orale di budesonide è risultata influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica, come evidenziato dall'aumento della biodisponibilità sistemica. La farmacocinetica dopo somministrazione endovenosa nei pazienti affetti da cirrosi tuttavia è risultata analoga a quella nei volontari sani.

Pazienti con trattamenti concomitanti

Studi in vivo hanno evidenziato che la somministrazione orale di ketoconazolo (noto inibitore dell'attività CYP3A4 nel fegato e nella mucosa intestinale – vedere anche sezione 4.5 - Interazioni) causa un molteplici aumento dell'esposizione sistemica a budesonide somministrata per via orale.

In caso di trattamento concomitante con ketoconazolo e budesonide, se si dovessero verificare i tipici effetti indesiderati da glucocorticoidi, bisognerebbe prendere in considerazione una riduzione della dose di budesonide.

Interazioni con bevande

In caso di consumo elevato di succo di pompelmo (inibitore dell'attività CYP3A4 soprattutto a livello della mucosa intestinale) l'esposizione sistemica alla budesonide somministrata per via orale aumenta di circa due volte.

Come per altri farmaci metabolizzati principalmente attraverso il CYP3A4, l'assunzione regolare di pompelmo o del suo succo dovrebbe essere evitata durante la somministrazione di budesonide (altri succhi come il succo d'arancia o di mela non inibiscono il CYP3A4 – vedere anche sezione 4.5 - Interazioni).

Assunzione cronica eccessiva

Quando ENTOCIR capsule viene assunto cronicamente in dosi eccessive possono verificarsi effetti glucocorticosteroidi sistemici quali ipercorticismo e soppressione surrenalica.

Per chi svolge attività sportiva

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

Il medicinale contiene saccarosio non è quindi adatto per i soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Interazioni con ormoni

Nelle donne che assumono estrogeni o contraccettivi orali è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici e degli effetti dei corticosteroidi. Tuttavia la somministrazione di estroprogestinici a basso dosaggio non determina alcun effetto significativo sulla concentrazione plasmatica di budesonide somministrata per via orale; al contrario di ciò che si verifica con i livelli plasmatici di prednisolone che vengono raddoppiati.

Interazioni con inibitori della acidità gastrica

Omeprazolo nelle dosi raccomandate non influenza la farmacocinetica di budesonide somministrata per via orale, mentre cimetidina ha una leggera influenza clinicamente irrilevante.

Interazioni con enzimi del citocromo 450

Il metabolismo di budesonide è primariamente mediato dal CYP3A4, sottofamiglia del citocromo 450. L'inibizione esercitata da budesonide su altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4 è improbabile in quanto budesonide ha una bassa affinità verso questo enzima. L'inibizione del CYP3A4, per esempio con ketoconazolo o succo di pompelmo, può aumentare l'esposizione sistemica alla budesonide (vedere sezione 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gravidanza

La somministrazione di budesonide, come di altri glucocorticosteroidi, nell'animale gravido causa anomalie dello sviluppo fetale. La rilevanza di tali osservazioni per l'impiego nell'uomo non è ancora stata stabilita.

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ENTOCIR in gravidanza.

Come con tutti i farmaci, i corticosteroidi devono essere prescritti solo quando i benefici per la madre superino i possibili rischi per il feto.

Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. In base ai dati provenienti dall'uso di budesonide per via inalatoria, si ritiene tuttavia che, quando ENTOCIR viene assunto a dosi terapeutiche, l'esposizione per il lattante sia bassa.

I bambini allattati da madri che assumono dosi di budesonide maggiori di quelle raccomandate possono andare incontro ad un certo grado di soppressione surrenale.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E DI USARE MACCHINARI

ENTOCIR capsule non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

La maggior parte degli effetti indesiderati rilevati negli studi clinici è stata di intensità da lieve a moderata e di natura non grave.

Le reazioni avverse associate all'uso di ENTOCIR capsule sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1 Reazioni avverse espresse per frequenza e classificazione per sistemi e organi (COS)

Frequenza	COS	Reazioni
Comune da 1% a 10%	Patologie endocrine	manifestazioni cushingoidi
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	ipokaliemia
	Disturbi psichiatrici	modificazioni del comportamento quali nervosismo, insonnia e sbalzi d'umore
	Patologie dell'occhio	offuscamento della vista
	Patologie cardiache	palpitazioni
	Patologie gastrointestinali	dispepsia
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	reazioni cutanee (orticaria, esantema)
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	crampi muscolari
	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	disturbi mestruali
	Non comune da 0,1% a 1%	Patologie del sistema nervoso
Disturbi del sistema		reazione anafilattica

da <0 a 0,1%	immunitario	
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	ritardo nella crescita

Si possono verificare effetti tipici della terapia glucocorticosteroidea sistemica (manifestazioni cushingoidi e ritardo nella crescita. Tali effetti collaterali dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento, dall'assunzione precedente o concomitante di glucocorticosteroidi e dalla sensibilità individuale.

Gli studi clinici hanno mostrato che, la frequenza delle reazioni avverse tipiche dei glucocorticosteroidi è sostanzialmente inferiore (pari alla metà circa) con ENTOCIR capsule di quanto riscontrato con prednisolone a dosi terapeuticamente equivalenti.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Raramente sono stati segnalati casi di tossicità acuta e/o di morte susseguenti ad un sovradosaggio di glucocorticosteroidi.

Anche a dosi molto elevate è improbabile che un sovradosaggio acuto con ENTOCIR capsule determini effetti tossici di rilevanza clinica.

In caso di sovradosaggio acuto non è disponibile un antidoto specifico. Il trattamento consiste in una lavanda gastrica immediata o nell'emesi, seguiti da una terapia sintomatica con misure di supporto generiche.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori intestinali – corticosteroidi per uso topico.

Codice ATC: A07EA06.

Budesonide è un glucocorticosteroide dotato di spiccate proprietà antinfiammatorie ad azione locale.

Effetto antinfiammatorio topico

L'esatto meccanismo d'azione dei glucocorticosteroidi nel trattamento della malattia di Crohn non è stato completamente chiarito. Si ipotizza che l'attività antiinfiammatoria, come l'inibizione del rilascio dei mediatori dell'infiammazione o della risposta infiammatoria mediata dalle citochine, sia importante.

I dati ottenuti dagli studi di farmacologia clinica e dagli studi clinici controllati indicano che ENTOCIR capsule agisce a livello topico. Questa conclusione è confermata dal fatto che mentre l'efficacia è equivalente a quella di

prednisolone, l'effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sui marker sistemici dell'infiammazione è significativamente inferiore.

Funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Alle dosi consigliate, ENTOCIR capsule determina un effetto significativamente inferiore a quello di 20-40 mg giornalieri di prednisolone sui livelli plasmatici di cortisolo del mattino, sui livelli plasmatici di cortisolo nelle 24 ore (AUC 0-24 ore) e sui livelli urinari di cortisolo nelle 24 ore. Anche i test con l'ACTH hanno dimostrato che ENTOCIR capsule determina un effetto sulla funzionalità surrenalica significativamente inferiore rispetto a prednisolone.

I bambini con la malattia di Crohn, hanno un'esposizione sistemica e una soppressione del cortisolo leggermente più alta rispetto agli adulti con la stessa malattia.

In uno studio condotto per valutare l'effetto di soppressione sul cortisolo di ENTOCIR capsule in 8 bambini (età media 12,4 anni [range 9-14 anni]; peso corporeo medio 40 kg [range 33-50 kg]) e 6 adulti (peso corporeo medio 64 kg [range 50-81 kg]), la somministrazione per os di 9 mg di ENTOCIR capsule per 7 giorni ha determinato una soppressione media (\pm DS) del cortisolo, rispetto ai valori basali, del 64% (\pm 18%) nei bambini e del 50% (\pm 27%) negli adulti. Non sono stati riportati reperti clinicamente importanti correlati alla sicurezza.

Uno studio condotto su bambini affetti da malattia di Crohn di grado da lieve a moderato (CDAI \geq 200) ha confrontato 9 mg di ENTOCIR capsule una volta al dì con prednisolone, somministrato a dosi progressivamente ridotte iniziando da 1 mg/kg. Lo studio fu interrotto prematuramente; sono comunque disponibili i dati relativi a 22 pazienti trattati con ENTOCIR capsule e a 26 pazienti trattati con il farmaco di confronto prednisolone. Dopo 8 settimane di trattamento, il 70,8% dei pazienti trattati con prednisolone avevano raggiunto l'endpoint (CDAI \leq 150) rispetto al 54,5% di quelli trattati con ENTOCIR. Questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,13$).

A 8 settimane, dopo test rapido all'ACTH, l'11,1% dei pazienti trattati con prednisolone furono giudicati avere una normale funzione surrenale rispetto al 37,5% di quelli trattati con ENTOCIR. La differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,07$). Dopo 8 settimane, il 29% dei pazienti trattati con prednisolone ed il 58% di quelli trattati con ENTOCIR avevano un valore normale di cortisolo plasmatico mattutino. La differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,052$). Dopo 8 settimane, il cortisolo plasmatico mattutino medio era 98 nmol/L nei pazienti trattati con prednisolone e 200 nmol/L in quelli trattati con ENTOCIR. Questa differenza era statisticamente significativa ($p = 0,0028$).

Nello studio, furono riportati eventi avversi nel 96% dei pazienti trattati con prednisolone e nel 91% di quelli trattati con ENTOCIR. La natura degli eventi avversi era simile nei 2 bracci dello studio, ma l'incidenza degli effetti collaterali

correlati ai glucocorticoidi (come acne e *facies lunare*) risultò considerevolmente inferiore nei pazienti trattati con ENTOCIR. Non sono stati condotti studi a lungo termine nei bambini trattati con ENTOCIR capsule.

5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Assorbimento

Le capsule per uso orale di ENTOCIR sono di gelatina e contengono granuli gastroresistenti a cessione prolungata. I granuli sono praticamente insolubili nel succo gastrico e hanno caratteristiche di rilascio prolungato tali da consentire la liberazione di budesonide dal piccolo intestino attraverso il colon.

L'assorbimento dopo somministrazione orale di budesonide in polvere micronizzata è rapido e sembra essere completo. Dopo la somministrazione di ENTOCIR capsule la maggior parte del farmaco viene assorbita nell'ileo e nel colon ascendente. La biodisponibilità sistemica media dopo somministrazione in dose singola varia da circa il 10% al 20%.

Distribuzione

Budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 L/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è in media pari all'85-90%. Dopo somministrazione per via orale di 9 mg di ENTOCIR capsule, la concentrazione plasmatica massima risulta mediamente di 5-10 nmol/L e viene raggiunta in 3-5 ore.

Biotrasformazione

Durante il primo passaggio attraverso il fegato budesonide subisce una degradazione significativa a metaboliti dotati di attività glucocorticosteroidea ridotta. L'attività glucocorticosteroidea dei due metaboliti principali - 6 β -idrossibudesonide e 16 α -idrossiprednisolone - è pari a meno dell'1% di quella di budesonide. Il metabolismo di budesonide è primariamente mediato dal CYP3A4, sottofamiglia del citocromo 450.

Eliminazione

La velocità di eliminazione di budesonide, somministrata come ENTOCIR capsule, è limitata dal suo assorbimento; l'emivita plasmatica media è di 4 ore. I metaboliti vengono escreti principalmente per via renale immodificati o in forma coniugata. Nelle urine non compare budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata clearance sistemica (circa 1,2 L/min) e l'emivita plasmatica dopo somministrazione endovenosa è pari mediamente a 2-3 ore.

Linearità

La cinetica di budesonide è dose dipendente ai dosaggi clinicamente rilevanti. In uno studio che ha confrontato la farmacocinetica di ENTOCIR capsule in 8 bambini (età media 12,4 anni [range 9-14 anni]; peso corporeo medio 40 kg [range 33-50 kg]) e 6 adulti (peso corporeo medio 64 kg [range 50-81 kg]), la somministrazione orale di 9 mg di ENTOCIR capsule per 7 giorni ha determinato un'esposizione sistemica (AUC) del 17% più alta nei bambini rispetto agli adulti e concentrazioni massime (C_{max}) del 50% più alte nei bambini

rispetto agli adulti (AUC media \pm DS: bambini 41,3 nmol/L \pm 21,2; adulti 35,0 nmol/L \pm 19,8. C_{max} media \pm DS: bambini 5,99 nmol/L \pm 3,45; adulti 3,97 nmol/L \pm 2,11).

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Studi di tossicità acuta, subacuta e cronica:

i risultati degli studi di tossicità acuta, subacuta e cronica mostrano che gli effetti sistemici di budesonide - ad es. diminuzione della crescita ponderale e atrofia dei tessuti linfoidei e della corteccia surrenale - sono meno gravi o simili rispetto a quelli osservati con altri glucocorticosteroidi.

Studi di mutagenesi:

budesonide non ha mostrato alcun effetto mutageno o clastogenico nella serie di sei test condotti.

Studi di cancerogenesi:

in un ulteriore studio non è stato confermato l'aumento dell'incidenza di gliomi nel cervello di ratti di sesso maschile che si era verificato in uno studio di carcinogenesi, in quanto l'incidenza di gliomi non è risultata diversa nei vari gruppi trattati con diversi principi attivi (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetone) e nei gruppi di controllo.

Le alterazioni epatiche (neoplasie epatocellulari primarie) rilevate nei ratti di sesso maschile in un primo studio di cancerogenesi sono state confermate in un ulteriore studio sia con budesonide, sia con altri glucocorticosteroidi di confronto. Tali effetti sono probabilmente dovuti ad un effetto recettoriale ed è quindi tipico della classe terapeutica.

L'esperienza clinica fino ad oggi acquisita non indica che budesonide o altri glucocorticosteroidi inducano gliomi cerebrali o neoplasie epatocellulari primarie nell'uomo.

Studi di tossicità locale:

la tossicità di ENTOCIR capsule sul tratto gastrointestinale è stata studiata nella scimmia cynomolgus dopo somministrazione per via orale di dosi ripetute fino a 5 mg/kg (circa 25 volte la dose giornaliera consigliata nell'uomo) per un periodo fino a 6 mesi. Non è stato osservato alcun effetto sul tratto gastrointestinale, né all'analisi macroscopica né a quella istopatologica.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Etilcellulosa,
acetiltributilcitrato,
copolimero dell'acido metacrilico, trietilcitrato (E 1505),

agente antischiuma M,
polisorbato 80 (E 433),
talco (E 553b),
sfere di saccarosio (a base di saccarosio e amido di mais).
Capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
ferro ossido rosso, nero, giallo (E172).

6.2 INCOMPATIBILITA'

Non è nota alcuna incompatibilità.

6.3 PERIODO DI VALIDITA'

3 anni.

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Conservare nel contenitore originale. Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Flacone in polietilene ad alta densità, con tappo a vite in polipropilene con essiccante.

Entocir 3 mg capsule rigide a rilascio modificato.

- Flacone da 50 capsule rigide a rilascio modificato.

- Flacone da 100 capsule rigide a rilascio modificato.

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare. Vedere sezione 4.2 – Posologia e Modo di Somministrazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Via Francesco Sforza – Palazzo Volta

20080 Basiglio (Milano).

Concessionario per la vendita in Italia: Sofar S.p.A. - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Entocir 3 mg capsule rigide a rilascio modificato.

Flacone da 50 capsule rigide a rilascio modificato: AIC 034734018 – in commercio

Entocir 3 mg capsule rigide a rilascio modificato.

Flacone da 100 capsule rigide a rilascio modificato: AIC 034734020 – non in commercio.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Entocir 3 mg capsule rigide a rilascio modificato prima autorizzazione: 12.12.2001. Rinnovo dell'autorizzazione: 12.12.2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 11.11.2008.