

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entocort Enema 2,3 mg, tabletten voor suspensie voor rectaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Entocort Enema bevat 2,3 mg gemicroniseerd budesonide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Entocort Enema bevat 263 mg lactose, 0,8 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en 0,2 mg propylparahydroxybenzoaat (E216).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor suspensie voor rectaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van actieve colitis ulcerosa ter hoogte van het rectum, het colon sigmoideum en het colon descendens.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1 Entocort Enema 's avonds bij het slapengaan gedurende 4 weken. Als tijdens deze periode geen enkel teken van verbetering wordt vastgesteld, moet de behandeling stopgezet en eventueel gewijzigd worden. Een interval van 2 weken tussen twee behandelingen is wenselijk.

Pediatrische patiënten

Ervaring met Entocort Enema bij kinderen is beperkt.

ENTOCORT ENEMA MOET ONMIDDELIJK VÓÓR HET GEBRUIK WORDEN BEREID.

Entocort Enema bestaat uit een tablet met 2,3 mg gemicroniseerd budesonide, vóór het gebruik op te lossen in 115 ml isotone oplossing.

Het is belangrijk de patiënt te instrueren:

- Om aandachtig de gebruiksaanwijzing te lezen in de bijsluiter die bij elk product wordt verpakt
- Om de enema onmiddellijk voor gebruik te reconstrueren, door 1 dispergeerbare tablet in de flacon met oplossing te doen, vervolgens de fles krachtig te schudden gedurende tenminste 15 seconden of tot de tablet volledig opgelost is
- Om 's avonds voor het slapengaan toe te dienen

Wijze van toediening

1. draai de dop van één van de flessen los
2. Neem één van de tabletten uit de aluminiumverpakking en laat de tablet in de fles vallen.

3. Plaats de dop terug op de fles, en schroef de dop stevig vast
4. Schud de fles minstens 15 seconden goed, of totdat u de tablet niet meer in de vloeistof kunt zien.
5. Draai de dop los.
6. Pak de canule uit de verpakking en draai de canule op de fles.
7. Schud de fles nogmaals
8. Kleeft u uit vanaf je middel en ga op je zij liggen. Kies welke kant het meest comfortabel is. Probeer zo te gaan liggen dat uw billen iets hoger zijn dan de rest van uw lichaam. U kunt bijvoorbeeld de onderkant van het bed op blokken heffen of een of twee kussens onder uw billen leggen. Dit zal helpen om de vloeistof in uw anus te houden.. Houd desgewenst de fles vast met een van de plastic zakken Beweeg de canule voorzichtig zo ver mogelijk in uw anus.
9. Knijp in de fles, hierdoor wordt de meeste vloeistof in uw anus geduwd. U kunt echter niet de hele fles legen. Het is ontworpen om na gebruik wat vloeistof over te houden.
10. Verwijder vervolgens de canule uit uw anus.
11. Als u een plastic zak heeft gebruikt, haalt u deze uit uw hand door deze naar voren over de fles te trekken. Hierdoor blijft de fles in de zak, klaar om te worden weggegooid
12. Rol nu op je buik. Blijf 5 minuten zo om te voorkomen dat er vloeistof uit je anus komt.
13. Zoek vervolgens een comfortabele positie om in te slapen die u helpt de vloeistof zo lang mogelijk in uw anus houden

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Lokale infectie van bacteriële of virale oorsprong.
- Entocort Enema is thans gecontra-indiceerd bij kinderen wegens het gebrek aan klinische gegevens bij deze leeftijdsgroep.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen karakteristiek voor systemische corticosteroïden kunnen optreden. Een mogelijke systemische bijwerking is glaucoom.

Bij overschakeling van patiënten van systemische behandeling met glucocorticosteroïden met een sterker systemisch effect op Entocort Enema , kan zich bijnierschorsonderdrukking voordoen. Daarom verdient het bij deze patiënten de voorkeur de bijnierschorsfunctie op te volgen en moet hun dosis systemische steroïden voorzichtig afgebouwd worden.

Bepaalde patiënten hebben last van specifiek onwel zijn tijdens de onttrekkingfase, bijv. pijn in spieren en gewrichten. Een algemeen onvoldoende glucocorticosteroïdeneffect moet vermoed worden indien, in zeldzame gevallen, symptomen als moeheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden. In deze gevallen kan een tijdelijke dosisverhoging van de systemische glucocorticosteroïden soms noodzakelijk zijn.

Vervanging van de behandeling met systemische glucocorticosteroïden met een sterker systemisch effect door Entocort Enema onthult soms allergieën, bijv. rhinitis en eczeem, die voorheen met het systemische geneesmiddel onder controle waren.

Een verminderde leverfunctie kan de eliminatie van glucocorticosteroïden beïnvloeden, waardoor de eliminatiesnelheid lager wordt en de systemische blootstelling hoger. Men moet bedacht zijn op mogelijke systemische bijwerkingen. De farmacokinetiek na orale inname van budesonide werd beïnvloed door een verminderde leverfunctie, zoals blijkt uit de toegenomen systemische beschikbaarheid. De intraveneuze farmacokinetiek van budesonide is echter vergelijkbaar voor cirrosepatiënten en gezonde personen.

In vivo studies hebben aangetoond dat orale toediening van ketoconazol (een gekende remmer van CYP3A4-activiteit in de lever en darmmucosa) een meervoudige toename van de systemische blootstelling aan orale budesonide veroorzaakte. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met

CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis te worden overwogen (zie ook rubriek 4.5).

Wanneer Entocort Enema chronisch en in buitensporige dosissen gebruikt worden, kunnen systemische glucocorticosteroïdeneffecten optreden, zoals hypercorticisme en bijnieronderdrukking. Echter, de doseringsvorm – enema – en de toedieningsroute maken een langdurige overdosering onwaarschijnlijk.

Alvorens een behandeling met Entocort Enema verder te zetten, moeten intercurrerende infecties doeltreffend worden behandeld.

Men dient in het bijzonder voorzichtig te zijn bij patiënten met lokale en/of algemene infecties, inclusief latente tuberculose, bij patiënten die positief reageren op tuberculine en bij patiënten met elke andere aandoening waarbij corticosteroïden ongewenste effecten kunnen hebben.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale serieuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Entocort Enema bevat lactose, methyl- (E218) en propylparahydroxybenzoesaat (E216). Voorzichtigheid is aldus geboden bij patiënten die overgevoelig zijn voor deze hulpstoffen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats door CYP3A4.

Remmers van dit enzym, bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol en HIV proteaseremmers, kunnen de systemische blootstelling aan budesonide meerdere keren verhogen, zie rubriek 4.4. Aangezien er geen gegevens zijn om een dosis aanbeveling te ondersteunen, dient de combinatie te worden vermeden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis ook te worden overwogen.

Het is onwaarschijnlijk dat budesonide het metabolisme van andere geneesmiddelen door CYP3A4 inhibeert, gezien budesonide een lage affiniteit heeft voor het enzyme.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 induceerders zoals carbamazepine kan de budesonide blootstelling verminderen, waardoor een verhoging van de dosering noodzakelijk is. De gelijktijdige toediening van cimetidine (oraal of IV) wijzigt lichtjes, maar klinisch niet significant, de farmacokinetiek van oraal budesonide.

Omeprazol, toegediend in de aanbevolen dosering, wijzigt de farmacokinetiek van budesonide (toegediend via de mond) niet.

Verhoogde plasmaspiegels en een toegenomen werking van corticosteroïden werden gerapporteerd bij vrouwen die ook werden behandeld met oestrogenen en anticonceptieve steroïden maar geen van deze effecten werd geobserveerd met budesonide en gelijktijdige inname van laag gedoseerde orale anticonceptiva (combinatiepreparaten).

Andere interacties:

Cardiale glycosiden: een kaliumdeficiëntie kan het effect van deze geneesmiddelen verhogen.

Diuretica: een verhoogde excretie van kalium is mogelijk.

Antidiabetica: een vermindering van het hypoglycemisch effect is mogelijk.

Coumarine derivaten: een vermindering van het anticoagulerend effect is mogelijk.
NSAID: mogelijke verhoging van het risico van bloedingen en gastro-intestinale ulcers.

Omdat de bijnierfunctie kan worden onderdrukt, kan een ACTH stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten (lage waarden) geven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren gaat toediening van budesonide, net zoals andere glucocorticosteroïden, gepaard met afwijkingen van de foetusontwikkeling. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is nog onduidelijk. Zoals voor andere geneesmiddelen, moeten bij toediening van Entocort Enema tijdens de zwangerschap de voordelen voor de moeder afgewogen worden tegenover de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt met de moedermelk uitgescheiden.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 µg tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding gaven, resulteerde in verwaarloosbare blootstelling aan budesonide bij zuigelingen.

In een farmacokinetiekstudie, was de geschatte inname van een zuigeling 0,3% van de dagelijkse dosering bij de moeder op beide dosisniveaus, en de gemiddelde plasmaconcentratie bij zuigelingen werd geschat 1/600-ste te zijn van de concentraties in het plasma bij de moeder. Hierbij werd een volledige orale biologische beschikbaarheid bij de zuigeling verondersteld. Budesonideconcentraties in plasmamonsters van zuigelingen waren allemaal beneden de detectiegrens.

Op basis van gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat budesonide lineaire PK-eigenschappen vertoont binnen de therapeutische doseringsintervallen na geïnhaleerde, orale en rectale toedieningen van therapeutische budesonidedoses, wordt blootstelling aan de zuigeling verondersteld laag te zijn.

Deze gegevens ondersteunen een voortzetting van het gebruik van budesonide, orale en rectale toediening, gedurende de periode van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Entocort Enema heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die geassocieerd worden met Entocort Enema worden hieronder weergegeven, gerangschikt volgens orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reacties
	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem
Endocriene aandoeningen	Zelden	Tekens of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten, inclusief onderdrukking van de bijnierfunctie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie
	Soms	Agitatie en slapeloosheid, angst
	Zelden	Aggressie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	Zelden	Glaucoom, cataract, inclusief subcapsulair cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale stoornissen (b.v. flatulentie, nausea, diarree)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huidreacties (urticaria, huiduitslag)
	Zelden	Ecchymosis

De meeste van de bijwerkingen in deze samenvatting van de productkenmerken kunnen ook voor andere behandelingen met glucocorticoïden worden verwacht.

In zeldzame gevallen kunnen tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effect, inclusief onderdrukking van de bijnierfunctie, optreden met rectaal toegediend glucocorticosteroïden, waarschijnlijk afhankelijk van de dosis, duur van de behandeling, gelijktijdige en vorige glucocorticosteroïde inname en individuele gevoeligheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

1210 BRUSSEL

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Tot op heden werd geen enkel geval van overdosering met Entocort Enema gemeld.

Meldingen van acute toxiciteit of overlijden volgend uit overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam. Dus, acute overdosering, zelfs in excessieve doseringen, zal naar verwachting niet leiden tot klinische problemen. Wanneer het chronisch gebruikt wordt in overmatige doses, kunnen glucocorticoïde effecten zoals hypercorticisme en adrenale suppressie voorkomen. Bij een geval van acute overdosering is er geen specifiek antidoot beschikbaar.

De volgende symptomen zouden zich kunnen voordoen: een gevoel van warmte, gedragswijzigingen zoals hyperactiviteit of slapeloosheid, lange termijn effecten (bv. een Cushing syndroom).

Gezien het beperkte aantal tabletten (7) per verpakking en gezien de toedieningsweg, is het weinig waarschijnlijk dat een patiënt meerdere lavementen per dag zou toedienen.

Toch moet men er rekening mee houden dat chronisch gebruik of te hoge doses glucocorticoïden systeemreacties kunnen uitlokken zoals hypercorticisme of tekens van onderdrukking van de hypofyso-hypothalamo-corticosurrenale as.

Indien deze symptomen zich manifesteren, moet de behandeling onderbroken worden, rekening houdend met de aanbevolen procedure bij het stopzetten van een orale lange termijn behandeling van systemisch toegediende steroïden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Glucocorticoïden

ATC-code: A07EA06

Budesonide is een niet-gehalogeneerd glucocorticosteroïd met een krachtige anti-inflammatoire werking.

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroïden bij de behandeling van colitis ulcerosa is niet helemaal begrepen. Waarschijnlijk is de ontstekingsremmende werking, zoals remming van het vrijkomen van ontstekingsmediatoren en onderdrukking van de door de cytokine bemiddeld immunologische respons, belangrijk.

In de aanbevolen doseringen veroorzaakt Entocort Enema geen klinisch significante veranderingen, noch in de basale plasmacortisol waarden, noch in de respons op ACTH-stimulatie. Entocort Enema heeft significant minder effect op de ochtend plasma cortisolspiegel en op de bijnierwerking dan 25 mg prednisolon enema per dag.

Pediatrische patiënten

Een 4-weeks, enkelblind, gerandomiseerd, referentie gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen vergeleek de klinische werkzaamheid en veiligheid van glucocorticosteroïd enema's bij 47 kinderen met colitis ulcerosa. 23 kinderen (in de leeftijd van 7-15 jaar) werden gerandomiseerd en behandeld met Entocort Enema en 24 kinderen (in de leeftijd van 6-15 jaar) met Pred-Clysma enema. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was remissie, gedefinieerd als endoscopische verbetering en afwezigheid van klinische symptomen van colitis ulcerosa. De remissie na 4 weken was 50% in de Entocort-groep en 71% in de Pred-Clysma-groep. Het verschil was statistisch gezien niet significant. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was bijniersuppressie, gedefinieerd als veranderingen in plasmacortisol spiegels na ACTH-stimulatie. Er was een statistisch significant verschil in het percentage patiënten met normale bijnierfunctie na 4 weken (Entocort 73%, Pred-Clysma 33%). (Onderzoek LD-008-0003).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na rectale toediening van Entocort Enema bij gezonde vrijwilligers is de systemische beschikbaarheid van budesonide ca. 15% (3 tot 50%). De grote variabiliteit is waarschijnlijk te wijten aan individuele verschillen in rectale veneuze afvloeiing die leiden tot hepatische bypass. Na rectale toediening is de absorptie van budesonide snel en vrijwel beëindigd na 3 uur.

Distributie

Budesonide heeft een distributie volume van ongeveer 3 l/kg. De plasma-eiwit binding is gemiddeld 85-90%. Na rectale toediening van 2 mg budesonide wordt de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 2-3 nmol/l (1-9 nmol/l) binnen 1,5 uur bereikt.

Metabolisme

Budesonide ondergaat een uitgebreide biotransformatie (90%) ter hoogte van de lever en de gevormde metabolieten hebben een geringe glucocorticoïde werking. De voornaamste metabolieten, het 6- β -hydroxybudesonide en het 16- α -hydroxyprednisolon vertonen een activiteit die minder is dan 1% van die van budesonide. Het metabolisme van budesonide gebeurt voornamelijk door CYP3A4, een subfamilie van het cytochroom 450.

Eliminatie

De metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren, in ongewijzigde of geconjugeerde vorm. Budesonide zelf werd niet gedetecteerd in de urine. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ca. 1,2 l/min), en de plasma halfwaardetijd na i.v. en rectale toediening is gemiddeld 2-3 uur.

Lineariteit

De kinetiek van budesonide is lineair met de dosis (zoals blijkt uit de proportionele dosis toename van C_{max} en AUC na orale toediening van 3,9 en 15 mg budesonide toegediend als ENTOCORT capsules).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van acute, sub-acute en chronische toxiciteitstudies tonen aan dat de systemische effecten van budesonide (vermindering van de gewichtstoename, atrofie van de lymfeweefsels en van de bijnier cortex) minder ernstig zijn dan of vergelijkbaar zijn met deze die bij de andere glucocorticosteroiden werden vastgesteld.

Budesonide geëvalueerd in zes verschillende systeemtesten toonde geen enkele mutagene of clastogene effecten.

De toename van de frequentie van cerebrale gliomen, die werd vastgesteld in een carcinogeniciteitsstudie bij mannetjesratten, kon niet worden bevestigd in twee opeenvolgende studies waarbij de frequentie van gliomen gelijkaardig was bij de groepen die actieve substantie toegediend kregen (budesonide, prednisolon, triamcinoloonacetonide) en bij de controlegroep.

De veranderingen die bij mannetjesratten in de lever werden vastgesteld (primaire hepatocellulaire neoplasmen) tijdens de originele carcinogeniciteitsstudie hebben zich herhaald tijdens twee studies met budesonide en referentie-glucocorticosteroiden. Deze effecten zijn waarschijnlijk verbonden aan een effect op de receptor en vormen bijgevolg een klasse-effect.

De beschikbare klinische ervaring bij de mens wijst op geen enkele inductie van cerebrale gliomen of primaire hepatocellulaire neoplasmen, noch door budesonide, noch door andere glucocorticosteroiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Anhydrisch lactose, natriumriboflavine-5-fosfaat (E101), polyvidone, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, lactose, natriumchloride, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C). Een bereide oplossing moet zonder uitstel worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Entocort Enema wordt geleverd in een doos die volgende bevat:

- 7 tabletten in een aluminium blister, verpakt in een klein doosje
- 7 flesjes (LDPE) met 115 ml oplossing voor rectaal gebruik
- 7 individueel verpakte canules (enema-applicatoren)
- 7 plastic zakjes voor toediening van enema.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten .

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden Baden
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE164841

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 1994

Datum van laatste hernieuwing: 14/01/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste goedkeuring van de tekst: 07/2023