

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Entocort Klysma, tablet voor suspensie voor rectaal gebruik 2 mg/100 ml budesonide

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entocort Klysma, tablet voor suspensie voor rectaal gebruik 2 mg/100 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Entocort Klysma bestaat uit twee componenten die vlak voor gebruik bij elkaar worden gevoegd, namelijk:

1. tablet voor suspensie voor rectaal gebruik à 2,3 mg budesonide
2. oplossing voor suspensie voor rectaal gebruik

Het volume van het klysma bedraagt 115 ml, zodat na reconstitutie de suspensie voor rectaal gebruik à 0,02 mg budesonide/ml (2 mg/100 ml) bevat. Het residuvolume bedraagt 15 ml, de dosis die de patiënt krijgt toegediend is ongeveer 2 mg budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Elke Entocort Klysma bestaat uit:

- Een lichtgele, ronde, biconvexe tablet.
- 115 ml heldere kleurloze oplossing.
- Individueel verpakte canule (klysma-applicator).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa waarbij het rectum, sigmoïd en/of colon descendens is aangedaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Eén Entocort Klysma voor de nacht gedurende 4 achtereenvolgende weken. Maximaal therapeutisch effect wordt gewoonlijk bereikt na 2 tot 4 weken. Indien de patiënt na 4 weken niet in remissie is, kan de behandeling worden voortgezet tot een totale duur van 8 weken.

Kinderen

Er is beperkte ervaring met Entocort Klysma bij de behandeling van kinderen.

Ouderen

Doseren als onder '*volwassenen*'.

Instructies voor het juiste gebruik van Entocort Klysma:

Entocort Klysma bestaat uit: een dispergeerbare tablet, een flacon met oplossing en een individueel verpakte canule voor de toediening van het klysma.

NB: Het is belangrijk de patiënt te instrueren

- om in de bijsluiter de gebruiksaanwijzing zorgvuldig te lezen
- om het klysma onmiddellijk voor gebruik klaar te maken, door 1 dispergeerbare tablet in de flacon met oplossing te doen, en vervolgens de flacon krachtig te schudden gedurende ten minste 15 seconden of totdat de tablet volledig opgelost is.
- Om het klysma toe te dienen 's avonds voor het slapen gaan.

Wijze van toediening

1. Steek uw hand in de plastic zak en pak de flacon.
2. Ga op de **linkerzijde** liggen.
3. Breng de canule voorzichtig in de anus.
4. Druk de flacon leeg.
5. Verwijder de canule, rol om en ga ongeveer 5 minuten plat op de buik liggen.
6. Houd de toegediende dosis zo lang mogelijk binnen, zo mogelijk de gehele nacht.

4.3 Contra-indicaties

Lokale bacteriële of virale, schimmel-, of gistinfecties.

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met infecties of bij elke andere aandoening waarbij corticosteroiden ongewenste effecten kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Entocort Klysma aan patiënten die met systemische corticosteroiden werden behandeld en die worden overgezet op Entocort Klysma: men dient bedacht te zijn op stoornissen van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. Wanneer patiënten worden overgezet van een behandeling met systemische corticosteroiden met een hoger systemisch effect op Entocort Klysma, is onderdrukking van de bijnierschors mogelijk.

Sommige patiënten kunnen zich onwel voelen tijdens het stopzetten van de behandeling, spier- en gewrichtspijnen kunnen optreden. Wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden, dan moet aan een algemene onvoldoende corticosteroidenwerking worden gedacht. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis systemische corticosteroiden soms aangewezen.

Vervanging van corticosteroiden behandeling met hoog systemische effect door Entocort Klysma ontmaskert soms allergieën, bijvoorbeeld rinitis en eczeem welke eerder onder controle waren door het systemische geneesmiddel.

Een verminderde leverfunctie beïnvloedt de eliminatie van corticosteroiden, waardoor de eliminatiesnelheid afneemt en de systemische beschikbaarheid toeneemt. Wees bedacht op mogelijke systemische bijwerkingen.

In vivo studies hebben aangetoond dat orale inname van ketoconazole, een CYP3A4-remmer in de lever en in de intestinale mucosa, een meervoudige toename veroorzaakt in de systemische beschikbaarheid van oraal toegediende budesonide. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die ketoconazole of 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 Klysma chronisch in hoge doseringen wordt gebruikt, kunnen systemische corticosteroïd effecten zoals hypercorticisme en onderdrukking van de bijnierschors optreden. Echter, de doseringsvorm – klysma – en de toedieningroute maken een langdurige overdosering onwaarschijnlijk.

Visusstoornis

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 sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Entocort Klysma bevat lactose en methyl-, propyl-parahydroxybenzoesaat. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die overgevoelig zijn voor deze hulpstoffen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op de plasmaspiegel of op de werking van budesonide. Verhoogde plasmaspiegels en een toegenomen werking van corticosteroïden werden gerapporteerd bij vrouwen die ook werden behandeld met oestrogenen of orale anticonceptiva. Laag gedoseerde orale anticonceptiva (combinatiepreparaten) waarbij de plasmaconcentratie van oraal toegediende prednisolon verdubbeld was, hadden echter geen significante invloed op de plasmaconcentraties van oraal toegediend budesonide.

Het metabolisme van budesonide gebeurt voornamelijk door CYP3A4.

Remmers van dit enzym, bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazole en HIV protease remmers, 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.

Aangezien budesonide een lage affiniteit voor dit enzym heeft, is het onwaarschijnlijk dat budesonide een remmend effect heeft op het metabolisme van andere geneesmiddelen via CYP3A4.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 induceerders zoals carbamazepine kan de budesonide beschikbaarheid verminderen, waardoor een verhoging van de dosering noodzakelijk kan zijn.

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

Gegevens over gebruik van budesonide per inhalatie tijdens een zeer groot aantal blootgestelde zwangerschappen geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten. Hoewel er geen gegevens zijn van uitkomsten van zwangerschappen na rectale toediening, is de biologische beschikbaarheid na rectale toediening laag. Toediening van budesonide bij drachtige dieren is, net als bij andere corticosteroïden, geassocieerd met abnormaliteiten in de foetale ontwikkeling. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bewezen. In dierproeven zijn, bij hoge biologische beschikbaarheid, corticosteroïden schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3). Zoals bij andere geneesmiddelen dient Entocort Klysma alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Budesonide wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerd budesonide (200 of 400 microgram tweemaal daags) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven, resulteerde in een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij het borstgevoede kind.

In een farmacokinetiek studie was de geschatte dagelijkse dosis voor het kind 0,3% van de dagelijkse moederlijke dosis voor beide doseringen. De gemiddelde plasmaconcentratie bij kinderen werd geschat op 1/600^e van de concentratie die werd waargenomen in het moederlijk plasma, wat wijst op volledige orale biologische beschikbaarheid bij het kind. Budesonide concentraties in de monsters van het plasma van het kind waren allen minder dan de detectiegrens van de bepaling.

Gebaseerd op gegevens van geïnhaleerd budesonide en het feit dat bij therapeutische doseringen van budesonide, budesonide lineaire PK eigenschappen binnen de therapeutische doseringsintervallen vertoont na inhalatie en orale en rectale toediening, wordt verwacht dat de blootstelling aan de zuigeling laag is.

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 het vermogen om machines te bedienen

Entocort Klysma heeft geen effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld en de betekenis van de genoemde bijwerkingen is als volgt:

Systeem/Orgaan- klasse	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Zeer zelden ($<1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<u>Immuunsysteem- aandoeningen</u>				Anafylactische reactie	Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem
<u>Endocriene aandoeningen</u>			Tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten, waaronder insufficiëntie van de bijnier		
<u>Psychische stoornissen</u>	Depressie	Agitatie of slapeloosheid, angst	Agressie		
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>		Psychomotorische hyperactiviteit			
<u>Oogaandoeningen</u>			Glaucoom, cataract inclusief subcapsulair cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)		
<u>Maag-darmstelselaandoeningen</u>	Gastro-intestinale stoornissen, zoals flatulentie, misselijkheid en diarree				
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>	Huidreacties (urticaria, exantheem)		Ecchymosis		

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij rectaal toegediende corticosteroiden treden in zeldzame gevallen tekenen of symptomen op van systemische corticosteroiden, zoals insufficiëntie van de bijnier. Deze bijwerkingen zijn waarschijnlijk afhankelijk van dosis, behandelduur, gelijktijdige en eerdere inname van corticosteroiden en individuele gevoeligheid.

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

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Meldingen van acute toxiciteit of overlijden als gevolg van een overdosering van corticosteroïden zijn zeldzaam. Dus, acute overdosering, zelfs in excessieve doseringen, zal naar verwachting niet leiden tot klinische problemen. In geval van acute overdosering is geen specifiek antidotum beschikbaar. Als per ongeluk hoge doses van Entocort dispergeerbare tablet oraal zijn ingenomen, bestaat de behandeling uit onmiddellijke maagspoeling of het opwekken van braken, gevolgd door een ondersteunende en symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden voor lokaal gebruik. ATC-code: A07EA06

Entocort Klysma bevat het corticosteroïd budesonide. Budesonide heeft een plaatselijke sterke ontstekingsremmende werking en wordt na absorptie zeer snel in de lever geïnactiveerd.

Het precieze werkingsmechanisme van glucocorticosteroïden bij de behandeling van de ziekte van Crohn is nog onbekend. Waarschijnlijk is de ontstekingsremmende werking, zoals remming van het vrijkomen van ontstekingsmediatoren en onderdrukking van de cellulaire immunologische respons, belangrijk. De intrinsieke potentie van budesonide is, gemeten als affiniteit tot de glucocorticosteroïd receptor, ongeveer 15 maal hoger dan die van prednisolon.

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

Pediatrische patiënten

Een 4-weeks, enkelblind, gerandomiseerd, referentie gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen vergeleek de klinische werkzaamheid en veiligheid van glucocorticosteroïd klysma's bij 47 kinderen met colitis ulcerosa. 23 kinderen (in de leeftijd van 7-15 jaar) werden gerandomiseerd en behandeld met Entocort Klysma en 24 kinderen (in de leeftijd van 6-15 jaar) met Pred Klysma. De primaire uitkomstmaat voor effectiviteit 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 Klysma-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 Klysma 33%). (Onderzoek LD-008-0003).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na rectale toediening van het klysma is de systemische beschikbaarheid van budesonide circa 15%. Zoals kan worden verwacht bij rectaal toegediende geneesmiddelen met een hoog first-pass metabolisme, is de variabiliteit groter dan na orale toediening. Na rectale toediening is de absorptie van budesonide snel en vrijwel beëindigd na 3 uur.

Distributie

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

Metabolisme

Budesonide wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten 6 β -hydroxybudesonide en 16 α -hydroxyprednisolon hebben een glucocorticoïde werking van minder dan 1% vergeleken met die van budesonide. De metabolisatie van budesonide gebeurt voornamelijk door cytochroom P450 3A.

Eliminatie

De metabolieten van budesonide 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 (circa 1,2 l/min), en de eliminatie halfwaardetijd na i.v. toediening is gemiddeld 2-3 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Parenteraal toegediend budesonide veroorzaakte foetale sterfte, intra-uteriene groeivertraging en skeletafwijkingen bij ratten en konijnen. Deze effecten worden niet bij de mens waargenomen, omdat na toepassing van de bij de mens gebruikte toedieningsroutes de biologische beschikbaarheid laag is. Verder voegen preklinische gegevens geen relevante informatie toe aan de reeds bestaande klinische ervaring.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet voor klysma: lactosemonohydraat, riboflavine (E101), polyvidon, siliciumdioxide en magnesiumstearaat.

Oplossing voor klysma: natriumchloride, methyl- en propylparahydroxybenzoaat (E218 en E216) en water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Entocort Klysma bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een verpakking Entocort Klysma bestaat uit 7 tabletten voor klysma in een aluminium blister, 7 flacons (LDPE) met oplossing voor klysma, 7 individueel verpakte canules (klysma-applicatoren), en 7 plastic zakjes voor toediening van klysma.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Na reconstitutie ontstaat een lichtgele suspensie.

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

Tillotts Pharma GmbH,

Warmbacher Str. 80,
79618 Rheinfelden,
Duitsland
Tel.: +49 7623 96651-979
E-Mail: tpgmbh@tillotts.com

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

Entocort Klyisma is ingeschreven onder RVG 15660.

9. DATUM VAN EERTSE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

8 februari 1993/8 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8: 26 juli 2023