

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENTOCORT 0.02 mg/mL enema hazırlamak için dispersibl tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her dispersibl tablet 2.3 mg budesonid içerir.

Enemanın hacmi 115 mL'dir, böylece hazırlanan rektal süspansiyon 0,02 mg budesonid/ml içerir. Hastaya uygulandıktan sonra şişede kalan miktar yaklaşık 15 mL olduğundan hastaya 2 mg budesonid uygulanmış olur.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dispersibl tablet ve rektal süspansiyon hazırlamak için solüsyon.

Her Entocort enema 2 bileşenden oluşur:

- 2,3 mg uçuk sarı, yuvarlak, bikonveks tablet, bir tarafına B^AI yazısı kazanmıştır.
- 115 ml'lik renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Rektum, sigmoid ve inen kolonu içeren ülseratif kolit, proktit.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler : Dört hafta boyunca, her gece bir Entocort enema kullanılır. Tam etki genellikle 2-4 hafta içinde sağlanır. 4 hafta sonunda hasta remisyona girmemişse, tedavi süresi 8 haftaya uzatılabilir.

Çocuklar : Entocort Enema'nın çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Yaşlılar : Erişkinlerde olduğu gibidir.

Entocort enemanın doğru kullanımı için talimatlar

Entocort enema 2 bileşenden oluşur: bir dispersibl tablet ve bir taşıyıcı

Not: Hastayı aşağıdaki hususlarda bilgilendirmek önemlidir:

- Her ürün ile birlikte kutuda yer alan hasta kullanma talimatındaki talimatları dikkatlice okumaları

- Tabletın tamamen çözüldüğünden emin olacak şekilde, enemayı kullanımdan hemen önce hazırlamaları
- İlacı gece yatmadan önce uygulamaları

4.3 Kontrendikasyonlar

Budesonide veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek sistemik etkili glukokortikosteroid tedavisinden Entocort enema tedavisine geçen hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Bu hastalarda adrenokortikal baskılanma söz konusu olabilir. Bu nedenle bu hastaların adrenokortikal fonksiyonları yakından izlenmeli ve sistemik steroidin dozu dikkatli bir şekilde azaltılmalıdır.

Bazı hastalar çekilme döneminde, spesifik olmayan bir şekilde eklem ve kas ağrıları nedeniyle kendilerini iyi hissetmez. Nadir vakalarda, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlar görüldüğünde glukokortikosteroid etkisinin genel yetmezliği düşünülmelidir. Bu durumlarda, bazen , sistemik glukokortikosteroid dozunda geçici bir artış gerekli olmaktadır.

Yüksek sistemik etkili glukokortikosteroid tedavisinden Entocort enema tedavisine geçişte bazen, daha önce kullanılan sistemik ilaç tarafından kontrol altında tutulan rinit ve egzama gibi alerjik durumlar ortaya çıkabilir.

Azalmış karaciğer fonksiyonu glukokortikosteroid eliminasyonunu etkileyebilir. Budesonidin oral alımından sonraki farmakokinetiğinin karaciğer fonksiyonundan etkilendiği, artmış sistemik yararlanım ile kanıtlanmıştır. Ancak budesonidin intravenöz farmakokinetiği sirozlu hastalar ile sağlıklı kişilerde benzerdir.

Kendinde veya birinci derece yakınlarında ciddi afektif bozukluğu olan veya geçmişte ciddi afektif bozukluk hikayesi olmuş hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımına karar verirken özel dikkat gösterilmesi gerekir. Bu, depresif veya manik depresif hastalıkları ve geçmişteki steroid psikozunu kapsayacaktır (bkz. Bölüm 4.8). Steroidlerin sistemik etkileri özellikle uzun süre yüksek dozda reçete edildiklerinde ortaya çıkabilir. Bunlar Cushing's sendromu, adrenal baskılanma, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve oldukça nadiren çok çeşitli psikiyatrik/davranışsal etkileri kapsayabilir (bkz. Bölüm 4.8).

In vivo çalışmalar, oral yolla uygulanan ketokonazolün (karaciğer ve intestinal mukozadaki CYP3A4 aktivitesinin bilinen bir inhibitörü, bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) oral budesonidin etkisini birkaç kat arttırdığını göstermiştir. Bu sebeple Entocort enema ile ketokonazolün birlikte kullanımının budesonidin artmış sistemik yararlanımı ile sonuçlanabileceği göz ardı edilemez.

Entocort enema kronik olarak aşırı dozda alındığında hiperkortisizm ve adrenal supresyon gibi sistemik glukokortikosteroid etkileri görülebilir. Ancak enema dozaj formu ve uygulama yolu, uzun süreli doz aşımına olanak tanımaz.

Entocort enema laktoz ve metil-, propil- parahidroksibenzoat yardımcı maddelerini içerdiğinden bu yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Östrojen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda kortikosteroidlerin plazma seviyelerinde ve kortikosteroid etkisinde artmalar olmuştur. Ancak, oral prednisolon plazma konsantrasyonunu iki kattan fazla arttıran düşük dozlu oral kontraseptif kombinasyonunun, oral budesonid plazma konsantrasyonuna belirgin bir etkisi olmamıştır.

Budesonid metabolizması temel olarak sitokrom 450 alt sınıfından olan CYP3A4 tarafından yönetilmektedir. Diğer ilaçların metabolizmasının CYP3A4 vasıtasıyla budesonid tarafından inhibe edilmesi budesonidin enzime düşük afinitesinden dolayı olası değildir. Ancak CYP3A4'ün örn. ketokonazol tarafından inhibisyonu budesonidin sistemik etkisini arttırabilir. Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Entocort'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe hayvanlarda budesonid kullanımı, diğer glukokortikosteroidlerde olduğu gibi, damak yarığı, intrauterin büyüme geriliği ve beyin büyümesi ve gelişimi gibi, fetal gelişme anomalilerine neden olmuştur. Bu bulguların insanlarla ilişkisi henüz ortaya konmamıştır. Ancak, gebelik sırasında uzun süreli veya tekrar eden kullanımda, kortikosteroidler intra-uterin büyüme geriliği riskini arttırabilir. Kortikosteroidlere prenatal maruziyet sonrasında, teorik olarak, yeni doğanlarda hipoadrenalizm görülebilir, ancak bu durum genellikle doğum sonrasında spontan olarak düzelir ve klinik açıdan nadiren önemlidir.

Diğer ilaçlarda da olduğu gibi, Entocort enemanın gebelik sırasında kullanımında ilacın anneye sağlayacağı faydanın fetüse getireceği riskten fazla olması gerekmektedir.

Laktasyon dönemi

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak inhale budesonide ait verilere dayanarak, tedavi dozlarında, emzirilen çocuğun Entocort'a maruz kalması zayıf bir ihtimaldir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Entocort'un üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Entocort Enema araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Entocort enema ile ilişkili advers etkiler aşağıda Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1 Sıklık ve sistem organ sınıfına göre advers ilaç reaksiyonları

Sıklık	Sistem organ sınıfı	Reaksiyon
Yaygın %1 ila %10	Gastrointestinal bozukluklar	Gastrointestinal rahatsızlıklar, örn. şişkinlik, bulantı, diyare
	Deri ve subkütan doku bozuklukları	Deri reaksiyonları (ürtiker, kızarıklık)
Yaygın olmayan %0,1 ila %1	Psikiyatrik bozukluklar	Ajitasyon, uykusuzluk
Seyrek %0,01 ila %0,1	Endokrin bozukluklar	Sistemik glukokortikosteroid etkilerinin işaret ve semptomları, adrenal bezin hipofonksiyonunu dahil
Çok seyrek <%0,01	Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik reaksiyon

Seyrek vakalarda doza, tedavi süresine, birlikte veya daha önceden glukokortikosteroid alımına ve kişinin duyarlılığına bağlı olarak adrenal bezin hipofonksiyonunu içeren sistemik glukokortikosteroid etkilerinin belirti ve semptomları rektal olarak uygulanan glukokortikosteroidlerle de görülebilir.

Sistemik steroidler yüksek dozda ve uzun süreli olarak reçete edildiğinde, oldukça nadir olarak, çok çeşitli psikiyatrik/davranışsal etkiler oluşabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Glukokortikosteroidlerin doz aşımı sonrasında akut toksisite ve/veya ölüm raporları seyrekdir. Dolayısıyla aşırı dozlarda bile, Entocort enema doz aşımının klinik bir problem oluşturması beklenmez. Akut doz aşımı durumunda spesifik antidotu yoktur. Eğer

yanlışlıkla Entocort dispersibl tablet yüksek dozda oral yolla alınır, tedavi hızlı bir gastrik lavaj veya kusmayı takiben destekleyici ve semptomatik tedaviden oluşmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Intestinal antiinflamatuar ilaçlar – lokal etkili kortikosteroidler
ATC kodu: A07E A 06

Glukokortikosteroidlerin ülseratif kolit tedavisindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Enflamatuar medyatör salıverilmesinin inhibisyonu ve sitokine bağlı immün yanıtın inhibisyonu gibi anti-enflamatuar etkiler önemli olabilir.

Önerilen dozlarda Entocort enema bazal plazma kortizol düzeylerine ve ACTH stimülasyonuna alınan cevapta klinik olarak önemli bir değişikliğe neden olmaz. Prednizolon enema (günde 25 mg) ile karşılaştırıldığında sabah kortizol plazma düzeyi ve adrenal fonksiyonlar üzerindeki etkisi belirgin olarak daha azdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Absorbsiyon:

Entocort enemanın sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonraki sistemik yararlanımı yaklaşık %15'dir (%3 ila %50 arasında). Geniş değişkenlik muhtemelen hepatik geçişe olanak veren rektal venöz drenajdaki kişiler arası farklılıklardandır. Budesonid rektal uygulamadan sonra 3 saat içinde hızla ve tama yakın emilir.

Dağılım:

Budesonidin dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine ortalama % 85-90 oranında bağlanır. 2 mg budesonidin rektal olarak uygulanmasını takiben ortalama maksimal plazma konsantrasyonu 2-3 nmol/L'dir (1-9 nmol/L arasında) ve buna 1,5 saatte ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Budesonid karaciğerden ilk geçişte büyük oranda (yaklaşık %90) biyotransformasyona uğrayarak düşük glukokortikosteroid aktivitesi olan metabolitlerine dönüşür. Temel metabolitlerden 6 β -hidroksibudesonid ve 16 α -hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid etkinlikleri budesonidin glukokortikosteroid etkinliğinin %1'inden daha azdır. Budesonid metabolizması temel olarak sitokrom 450 alt sınıfından CYP3A4 tarafından yönetilir.

Atılım:

Metabolitler büyük oranda değişmeden veya konjuge edilerek böbreklerden atılır. İdrarda metabolize edilmemiş budesonide rastlanmamıştır. Budesonid yüksek sistemik klerense sahiptir (yaklaşık 1,2 L/dak.) ve i.v. ve rektal uygulamadan sonra plazma yarılanma süresi ortalama 2-3 saattir.

Doğrusallık:

Budesonid kinetiği doz ile doğrusaldır (3,9 ve 15 mg budesonid Entocort kapsül olarak verildikten sonra C_{max} ve AUC'de doz orantısal artışlar ile gösterilmiştir).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut, subakut veya kronik toksisite çalışmalarının sonuçları budesonidin örn. kilo alımında azalma ve lenfoid dokularda ve adrenal kortekste atrofi gibi sistemik etkilerinin diğer glukokortikosteroidlerin kullanımından sonra görülenlerden daha hafif veya eşdeğer olduğunu göstermiştir.

Altı değişik test yönteminde budesonidin herhangi bir mutajenik veya klastojenik etkisine rastlanmamıştır.

Erkek farelerde yapılan karsinojenite çalışmasında gözlenen beyin gliyomalarının (buradaki gliyomaların görülme sıklığı budesonid, prednizolon, triamsinolon asetonid ile aktif olarak tedavi edilen grupta veya kontrol gruplarında farklı değildir) görülme sıklığındaki artış daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Orijinal karsinojenite çalışmasında erkek farelerin karaciğerinde görülen değişiklikler (primer hepatoselüler neoplazmalar) budesonidle tekrarlanan çalışmalarda, referans glukokortikosteroidlerde olduğu gibi, yeniden belirlenmiştir. Bu etkiler büyük bir olasılıkla reseptör etkisine bağlıdır ve böylece bir sınıf etkisini göstermektedir.

Eldeki klinik deneyimler budesonid veya diğer glukokortikosteroidlerin insanlarda beyin gliyomalarını veya primer hepatoselüler neoplazmaları indüklediğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (susuz)
Crospovidon
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat

Kolloidal susuz silika
Riboflavin sodyum fosfat (E101)

Sodyum klorür
Metil parahidroksibenzoat (E218)
Propil parahidroksibenzoat (E216)
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliđi yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Dispersibl tabletlerin primer ambalajı alüminyum blisterdir. Vehikülün primer ambalajı rektular nozüllü LDPE şişedir. Final ambalajda blisterli 2,3 mg'lık 7 dispersibl tablet ve 115 ml'lik 7 vehikül şişesi bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San.ve Tic.Ltd.Şti.
Büyükdere Cad.Yapı Kredi Plaza, B-Blok
Kat 3-4, Levent – İstanbul tarafından ithal edilmiştir

8. RUHSAT NUMARASI

Ruhsat No : 109/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 21.12.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 21.12.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Ağustos 2008

Sağlık Bakanlığı onay tarihi: GG.AA.YYYY