

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Budocol®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ο υποκλυσμός περιέχει 2,3 mg βουδεσονίδη. Ο όγκος του παρασκευασθέντος υποκλυσμού είναι 115 ml. Ο υπολειμματικός όγκος είναι 15 ml περίπου. Ως εκ τούτου η χορηγούμενη στον ασθενή ποσότητα βουδεσονίδης είναι περίπου 2 mg ανά δόση. Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο και διαλύτης για παρασκευή εναιωρήματος από του ορθού.

Το Budocol για υποκλυσμό αποτελείται από δύο στοιχεία: ένα διασπειρόμενο δισκίο και ένα πλαστικό φιαλίδιο με το διαλύτη. Η ανασύσταση του υποκλυσμού γίνεται πριν την χρήση.-

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn, που εντοπίζεται στο αριστερό ημιμόριο του παχέος εντέρου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: χορηγείται από το ορθό.

Δοσολογία:

Ενήλικες: Ένας υποκλυσμός το βράδυ, για περίοδο το ανώτερο μέχρι τέσσερις εβδομάδες. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 2-4 εβδομάδες. Αν ο ασθενής δεν είναι σε ύφεση μετά από 4 εβδομάδες, η περίοδος θεραπείας μπορεί να παραταθεί μέχρι 8 εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι: Η δοσολογία όπως των ενηλίκων.

Οδηγίες χρήσης: Πριν από τη χρήση του υποκλυσμού Budecol πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά οι οδηγίες που αναγράφονται στο λήμμα 6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

4.3 Αντενδείξεις

- Συστηματική ή τοπική λοίμωξη από βακτηρίδια, μύκητες ή ιούς
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλός οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις αμέσως, πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι μετατάσσονται από τα συστηματικώς δρώντα στεροειδή ισχυρότερης συστηματικής δράσης σε Budecol. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάσουν καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων. Συνεπώς σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να ελέγχεται η λειτουργία των επινεφριδίων και να μειώνεται με προσοχή η δόση του συστηματικά χορηγούμενου στεροειδούς.

Η αντικατάσταση της θεραπείας των συστηματικά χορηγούμενων κορτικοειδών ισχυρότερης συστηματικής δράσης με υποκλυσμό Budecol, μερικές φορές αποκαλύπτει αλλεργικές καταστάσεις π.χ. ρινίτιδα και έκζεμα, οι οποίες ελέγχονταν προηγουμένως από το συστηματικά χορηγούμενο φάρμακο. Οι αλλεργίες αυτές πρέπει να ελεγχθούν συμπτωματικά με ένα αντιισταμινικό και/ή τοπικά σκευάσματα.-

In vivo μελέτες έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα της δράσης του CYP3A4 στο ήπαρ και στο βλεννογόνο του εντέρου, βλέπε επίσης λήμμα 4.5 Αλληλεπιδράσεις) προκάλεσε αρκετές φορές πολλαπλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην από του στόματος χορηγούμενη βουδεσονίδη. Για το λόγο αυτό δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι και η συγχορήγηση του υποκλυσμού Budecol με κετοκοναζόλη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση στην από του στόματος χορηγούμενη βουδεσονίδη. (Βλέπε επίσης λήμμα 4.5 Αλληλεπιδράσεις.)

Όταν ο υποκλυσμός Budecol χρησιμοποιείται σε υπερβολικές δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα, μπορεί να εμφανισθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών όπως η υπερλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων ή η καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων. Η φαρμακοτεχνική μορφή εξάλλου-υποκλυσμός- και η οδός χορήγησης καθιστούν οιαδήποτε παρατεταμένη υπέρβαση δόσης απίθανη.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και βρίσκονται σε ασυνήθιστες καταστάσεις stress απαιτούν αυξημένη δόση ταχέως δρώντων κορτικοστεροειδών, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πάροδο του stress

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα κλινικά σημεία λοιμώξεων, και νέες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της χρήσης των. Πιθανόν να παρουσιαστεί μειωμένη αντίσταση κατά των λοιμώξεων και ανικανότητα του οργανισμού να περιορίσει τις λοιμώξεις όταν χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώσουν τις συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις και γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να χορηγούνται κατά την εμφάνιση τέτοιων λοιμώξεων εκτός αν χρειάζονται για τον έλεγχο φαρμακευτικών αντιδράσεων που οφείλονται στην αμφοτερικίνη Β. Επιπλέον έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης επέφερε καρδιακή διόγκωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η παρατεταμένη χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει οπίσθιο υποκαψικό καταρράκτη, γλαύκωμα και πιθανή βλάβη του οπτικού νεύρου και μπορεί να υποβοηθήσει την εγκατάσταση δευτερογενούς οφθαλμικής λοίμωξης που οφείλεται σε μύκητες ή ιούς. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε παρεντερική κυρίως χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε χορήγηση κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα ιδίως αν ο ασθενής έχει ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα.

Αναφορές στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν μια προφανή σχέση μεταξύ της χρήσης κορτικοστεροειδών και ρήξης τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Γι' αυτό το λόγο η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Μέτριες ή μεγάλες δόσεις υδροκορτιζόνης ή κορτιζόνης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατακράτηση χλωριούχου νατρίου και ύδατος και αυξημένη αποβολή καλίου. Υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να συμβούν τα φαινόμενα αυτά με τα συνθετικά ανάλογα εκτός αν χορηγούνται αυτά σε υψηλές δόσεις. Μπορεί να απαιτηθεί περιορισμός της χρήσης του άλατος στις τροφές και χορήγηση καλίου. Όλα τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την απέκκριση του ασβεστίου.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν λανθάνουσα αμοιβάδωση. Γι' αυτό συνιστάται να αποκλεισθεί η λανθάνουσα ή η εν ενεργεία αμοιβαδική λοίμωξη πριν αρχίσει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη διάρροια.

Η χρήση του κορτικοστεροειδούς σε ενεργό φυματίωση πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις κεραυνοβόλου ή κεχροειδούς φυματίωσης στις οποίες τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία.

Αν θεωρηθεί ότι ενδείκνυται χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση η θετική δοκιμασία με φυματίνη, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών γιατί μπορεί να υπάρξει επανεργοποίηση της νόσου. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοπροφύλαξη.

Παιδιά που βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι περισσότερο επιρρεπή σε λοιμώξεις σε σχέση με υγιή παιδιά. Η ανεμεβλογιά και η ιλαρά για παράδειγμα, μπορεί να έχουν βαρύτερη ή ακόμη και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κορτικοστεροειδή. Παιδιά ή ενήλικες που δεν έχουν προσβληθεί από τα ανωτέρω νοσήματα αλλά βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν να εκτίθενται σε ανεμεβλογιά και ιλαρά και αν τυχόν εκτεθούν σε αυτά τα νοσήματα να συμβουλευούνται ιατρό. Σε περίπτωση έκθεσης στα νοσήματα αυτά, πιθανόν να ενδείκνυται η θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη εναντίον του ιού ανεμεβλογιάς-ζωστήρος (VZIG) ή με έτοιμη προς χρήση ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) ανάλογα με την περίπτωση. Αν εμφανισθεί ανεμεβλογιά πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με αντιικά φάρμακα.

Προφύλαξη

Η προκαλούμενη από το φάρμακο δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να μειωθεί με βαθμιαία μείωση των δόσεων. Αυτός ο τύπος ανεπάρκειας μπορεί να διατηρηθεί για μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου σε οποιαδήποτε κατάσταση stress που θα προκύψει στην περίοδο αυτή πρέπει να αρχίζει εκ νέου χορήγηση κορτιζόνης. Δεδομένου ότι μπορεί να επηρεαστεί η έκκριση των αλατοκορτικοστεροειδών πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα χλωριούχο νάτριο και/ή αλατοκορτικοστεροειδή .

Υπάρχει ενίσχυση της δράσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό ή κίρρωση του ήπατος.

Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απλό οφθαλμικό έρπητα λόγω κινδύνου πιθανής διάτρησης.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι μικρότερες δυνατές δόσεις των κορτικοστεροειδών για τη ρύθμιση της υπό θεραπεία παθολογικής κατάστασης και όταν είναι δυνατή η μείωση της δόσης, αυτή πρέπει να γίνεται βαθμιαία.

Μπορεί να παρουσιαστεί ψυχική απορύθμιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή που κυμαίνεται από ευφορία, αϋπνία, αλλαγή της ψυχικής διάθεσης, διαταραχές της προσωπικότητας και βαριά κατάθλιψη μέχρι εμφανή ψυχωσικά συμπτώματα. Επίσης προϋπάρχουσα συγκινησιακή αστάθεια ή τάση προς ψύχωση μπορεί να επιδεινωθούν με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε μη ειδική ελκώδη κολίτιδα εφ' όσον υπάρχει πιθανότητα επαπειλούμενης διάτρησης, απόστημα ή άλλη πυογόνος λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, πρόσφατη εντερική αναστόμωση ενεργού ή λανθάνοντος πεπτικού έλκους, νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, οστεοπόρωση και μυοπάθεια. Τα συμπτώματα περιτοναϊκού ερεθισμού που ακολουθούν γαστρεντερική διάτρηση σε ασθενείς που παίρνουν μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι ελάχιστα ή να μην υπάρχουν. Λιπώδης εμβολή έχει αναφερθεί σαν πιθανή επιπλοκή του υπερκορτιζονισμού.

Η σωματική ανάπτυξη των νηπίων και των παιδιών που ακολουθούν παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδούς μπορεί να προκαλέσει τόσο συστηματικές όσο και τοπικές αντιδράσεις.

Σημαντική αύξηση πόνου συνοδευόμενου από τοπική διόγκωση, επιπλέον περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης πυρετό και κακουχία υποδηλώνουν σηπτική αρθρίτιδα. Αν παρουσιαστεί τέτοια επιπλοκή και επιβεβαιωθεί η διάγνωση της σηπτικής αρθρίτιδας, θα πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Τοπική έγχυση στεροειδούς σε μολυσμένη περιοχή πρέπει να αποφεύγεται. Η κατάλληλη εξέταση του αρθρικού υγρού, αν υπάρχει, είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό της σηπτικής πορείας. Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να ενίονται σε ασταθείς αρθρώσεις. Συχνή ενδοαρθρική ένεση μπορεί να προκαλέσει βλάβη των ιστών της άρθρωσης. Στους ασθενείς πρέπει να τονίζεται αρκετά η σημασία της μη υπερβολικής χρήσης των αρθρώσεων, παρά τη συμπτωματική ανακούφιση, εφόσον η φλεγμονώδης πορεία παραμένει εν ενεργεία.

Προσοχή στη χορήγηση

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ), δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και το χρόνο χορήγησης του στη διάρκεια του 24ωρου, την ημιπερίοδο ζωής του στους ιστούς και τη συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται

ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στον άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα 1 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει “σύνδρομο στέρησης” που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία μυαλγίες, αρθραλγίες, ή υποτροπή των συμπτωμάτων της θεραπευόμενης νόσου.

Ηλικιωμένοι: Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών και ειδικά οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτης, τάση ανάπτυξης φλεγμονών και λέπτυνση του δέρματος μπορεί να έχουν περισσότερο σοβαρές συνέπειες στους ηλικιωμένους κυρίως κατά τη μακροχρόνια χορήγηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της βουδεσονίδης με φάρμακα που χορηγούνται στην θεραπεία φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα ή αντισυλληπτικά από του στόματος έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα και ενίσχυση της δράσης των κορτικοστεροειδών. Ωστόσο, η συγχορήγηση χαμηλής δόσης αντισυλληπτικού από του στόματος, ενώ διπλασίασε τη συγκέντρωση στο πλάσμα της από του στόματος χορηγούμενης πρεδνιζολόνης, δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση στο πλάσμα της από του στόματος χορηγούμενης βουδεσονίδης.

Η ομεπραζόλη στις συνιστώμενες δόσεις, δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης βουδεσονίδης, ενώ η σιμετιδίνη έχει ελαφρά, χωρίς κλινική σημασία επίδραση.

Η βουδεσονίδα μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, μία υποομάδα του

κυτοχρώματος P4503A. Η αναστολή αυτού του ενζύμου π.χ. από την κετοконаζόλη μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδη. (Βλέπε λήμμα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.)

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Επαγωγείς των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων: Φάρμακα όπως τα βαρβιτουρικά, η φαινυτοΐνη, η ριφαμπικίνη και η γκριζεοφουλβίνη τα οποία επάγουν τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό των γλυκοκορτικοστεροειδών και ως εκ τούτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σταθερές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης επί προσθήκης ή διακοπής της χορήγησης των φαρμάκων.

Οιστρογόνα: Τα οιστρογόνα μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ολικής υδροκορτιζόνης στο πλάσμα λόγω αύξησης των πυκνοτήτων της transcortin και επομένως μείωσης της διαθέσιμης ποσότητας υδροκορτιζόνης για μεταβολισμό. Η δράση άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών που δεσμεύονται από την transcortin θα μπορούσε να επιταθεί με τον ίδιο τρόπο και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτηθεί να ρυθμιστούν οι δόσεις τους αν προστεθούν ή διακοπούν οιστρογόνα σε ένα εφαρμοζόμενο σταθερό θεραπευτικό σχήμα γλυκοκορτικοστεροειδών.

Μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες: Η ταυτόχρονη χορήγηση ελκογόνων φαρμάκων, όπως η ινδομεθακίνη, με κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης γαστρεντερικού έλκους. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποπροθρομβιναιμία. Παρ' ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με σαλικυλικά και κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ή τη βαρύτητα του γαστρεντερικού έλκους πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η δυνατότητα εμφάνισης της εν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η συγκέντρωση των σαλικυλικών στο αίμα μπορεί να μειωθεί όταν χορηγούνται ταυτοχρόνως με κορτικοστεροειδή. Παρομοίως, όταν διακόπτεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που λαμβάνουν σαλικυλικά, η συγκέντρωση των σαλικυλικών στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί, ενώ έχει αναφερθεί σπανίως και δηλητηρίαση δια σαλικυλικών. Η ταυτόχρονη χρήση σαλικυλικών και κορτικοστεροειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς που λαμβάνουν

ταυτόχρονα και τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες σε οιοδήποτε εκ των φαρμάκων αυτών.

Φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου: Τα προκαλούντα απώλεια καλίου διουρητικά (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη, εθακρινικό οξύ) καθώς και άλλα φάρμακα που προκαλούν ένδεια καλίου όπως η αμφοτερικίνη-B μπορεί να ενισχύσουν την απώλεια καλίου που προκαλείται από τα γλυκοκορτικοστεροειδή ενώ σε ταυτόχρονη χορήγηση με δακτυλίτιδα υπάρχει κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Το κάλιο του ορού του αίματος πρέπει να ελέγχεται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοστεροειδή και φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου.

Αντιχολινεστερασικοί παράγοντες: Αλληλεπίδραση μεταξύ γλυκοκορτικοειδών και αντιχολινεστερασικών παραγόντων όπως οι ambenonium, neostigmine ή pyridostigmine (και προφανώς τα οργανοφωσφορικά αντιχολινεστερασικά φυτοφάρμακα) μπορεί να προκαλέσουν έντονη αδυναμία σε ασθενείς με myasthenia gravis. Εφ' όσον είναι δυνατόν, τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή.

Εμβόλια και ανατοξίνες: Λόγω του ότι τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την ανοσολογική αντίδραση, το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανταπόκριση στις ανατοξίνες και στα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς. Επιπρόσθετα τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό ορισμένων ζωντανών μικροοργανισμών που περιέχονται σε αραιωμένα εμβόλια, ενώ δόσεις μεγαλύτερες των φυσιολογικών μπορεί να επιδεινώσουν νευρολογικές αντιδράσεις προκαλούμενες από ορισμένα εμβόλια. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή οι ασθενείς δεν πρέπει να εμβολιάζονται κατά της ευλογιάς. Η συνήθης χρήση εμβολίων ή ανατοξινών πρέπει γενικά να αναβάλλεται μέχρι να διακοπεί η χορήγηση των κορτικοστεροειδών. Εφ' όσον είναι απαραίτητος ο εμβολιασμός σε ασθενή που υποβάλλεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να χρειαστεί η εκτέλεση ορολογικών δοκιμασιών προς επιβεβαίωση επαρκούς ανοσολογικής ανταπόκρισης καθώς και επιπρόσθετη χορήγηση δόσεων των εμβολίων ή των ανατοξινών.

Αντιπηκτικά από του στόματος: Σπανίως έχει αναφερθεί ότι η κορτιζόνη αυξάνει την πήκτικότητα του αίματος και ως εκ τούτου αυξάνει και την απαιτούμενη δόση αντιπηκτικών σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση των φαρμάκων αυτών από το στόμα. Τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Άλλες αλληλεπιδράσεις: Με εφεδρίνη μειώνεται η δραστηριότητα των γλυκοκορτικοστεροειδών, με το οινόπνευμα ενισχύεται η ελκογόνος δράση τους ενώ με την ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεων τους διότι τα κορτικοστεροειδή προκαλούν υπογλυκαιμία και απορυθμίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση: Σε έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της βουδεσονίδης προκάλεσε ανωμαλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία του ευρήματος αυτού για τον άνθρωπο παραμένει ατεκμηρίωτη. Ωστόσο, όπως και με άλλα φάρμακα, έτσι και για τη χορήγηση Budecol, πρέπει να συνεκτιμάται το όφελος του φαρμάκου στη μητέρα σε σχέση με τον κίνδυνο κάποιας βλάβης για το έμβρυο.

Χρήση κατά τη γαλουχία: Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με τη δίοδο της βουδεσονίδης στο μητρικό γάλα. Όταν η θηλάζουσα μητέρα λαμβάνει κορτικοστεροειδή υπάρχει κίνδυνος αναστολής της σωματικής ανάπτυξης του βρέφους.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Να αποφεύγεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την κύηση και γαλουχία ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Να χορηγούνται μόνον όταν τα πιθανά οφέλη υπεραντισταθμίζουν τις πιθανές βλαπτικές επιδράσεις στο έμβρυο ή το νεογέννητο.

Αν η μητέρα λαμβάνει θεραπευτικές δόσεις κορτικοστεροειδών κατά την κύηση υπάρχει κίνδυνος αναστολής της σωματικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει κορτικοστεροειδή κατά την κύηση πρέπει μετά τη γέννηση να παρακολουθούνται για σημεία φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Τα κορτικοστεροειδή ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα. Μπορεί να προκαλέσουν

αναστολή της ανάπτυξης του θηλάζοντος βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανών

Το Budocol δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Παρόλο που οι οπτικές διαταραχές ανήκουν στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν :
- Γαστρεντερικά ενοχλήματα, π.χ. μετεωρισμός, ναυτία, διάρροια.
- Δερματικές αντιδράσεις, π.χ. εξάνθημα, κνησμός.
- Ευερεθιστικότητα και αϋπνία.

Σε σπάνιες περιπτώσεις με την ορθική χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα της δράσης των συστηματικώς χορηγούμενων γλυκοκορτικοστεροειδών που περιλαμβάνουν υπολειτουργία των επινεφριδίων. Πιθανώς, εξαρτάται από την δόση, τη διάρκεια της θεραπείας, την συγχορήγηση και την προηγούμενη λήψη κορτικοστεροειδών και την ευαισθησία του κάθε ατόμου.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικά για τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Διαταραχές ηλεκτρολυτών και ύδατος:

Κατακράτηση νατρίου, κατακράτηση υγρών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε επιρρεπή άτομα, απώλεια καλίου, υποκαλιαιμική αλκάλωση, υπέρταση.

Μυοσκελετικές:

Μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια από στεροειδή, μείωση της μυϊκής μάζας, οστεοπόρωση, συμπιεστικά κατάγματα των σπονδύλων, άσηπτη νέκρωση των κεφαλών του μηριαίου και του βραχιονίου, παθολογικά κατάγματα, των μακρών οστών.

Γαστρεντερικές:

Πεπτικό έλκος με πιθανή διάτρηση και αιμορραγία, παγκρεατίτιδα, διάταση της κοιλίας, ελκώδης οισοφαγίτιδα.

Δερματολογικές:

Ελαφρός δασυτριχισμός, επιβράνδυση επουλώσεων τραυμάτων, λέπτυνση και αύξηση της ευθραυστότητας του δέρματος, πετέχειες και εκχυμώσεις, ερύθημα προσώπου, αύξηση εφιδρώσεως, πιθανή καταστολή δερμοαντιδράσεων.

Νευρολογικές:

Σπασμοί, αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα της οπτικής θηλής (εικόνα ψευδοόγκου εγκεφάλου) συνήθως μετά τη θεραπεία, ίλιγγοι, κεφαλαλγία, ψυχωσικές εκδηλώσεις.

Ενδοκρινολογικές:

Διαταραχές της περιόδου, ανάπτυξη συνδρόμου του Cushing, αναστολή της ανάπτυξης στα παιδιά, δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική και υποφυσιακή έλλειψη ανταπόκρισης κυρίως σε περίοδο stress ως επί τραύματος, χειρουργικών επεμβάσεων ή άλλων νοσημάτων, μείωση της ανοχής των υδατανθράκων, κλινική εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδη διαβήτη, αύξηση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων σε διαβητικούς ασθενείς.

Οφθαλμικές:

Οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης, αύξηση ενδοφθalmίου πίεσης, γλαύκωμα, εξώφθαλμος.

Καρδιαγγειακές:

Ρήξη μυοκαρδίου επακόλουθη προσφάτου εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. Προφυλάξεις).

Μεταβολικές:

Αρνητικό ισοζύγιο αζώτου οφειλόμενο σε καταβολισμό των πρωτεϊνών και αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου.

Διάφορες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης), Αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας, θρομβοεμβολή, αύξηση βάρους, αυξημένη όρεξη, ναυτία, κακουχία, λόξυγκας.

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την παρεντερική θεραπεία με κορτικοστεροειδή: Σπάνιες περιπτώσεις τύφλωσης μετά από τοπική έγχυση σε βλάβη στην περιοχή του προσώπου και της κεφαλής, αύξηση ή ελάττωση της χρωστικής του δέρματος, υποδερμική ή δερματική ατροφία, στείρο απόστημα,

έξαρση μετά την ένεση (μετά από ενδοαρθρική χρήση).

4.9 Υπερδοσολογία

Η ορθική χορήγηση του Budecol, ακόμα και σε μεγάλες δόσεις, δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κατάταξη ATC: A07E A06

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η βουδεσονίδη είναι ένα γλυκοκορτικοστεροειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοστεροειδών στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Είναι πιθανώς σημαντικές οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως αναστολή της απελευθέρωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών και αναστολή της υποκινούμενης από την μεσολάβηση των κιτοκινών αντίδρασης. Η εγγενής δραστηριότητα της βουδεσονίδης, μετρούμενη ως χημική συγγένεια προς τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοστεροειδών, είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη από αυτή της πρεδνιζολόνης.

Στις προτεινόμενες δόσεις ο υποκλυσμός Budecol δεν ασκεί κλινικά σημαντικές αλλαγές στα βασικά επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα ούτε στην απάντηση μετά από διέγερση με ACTH. Η επίδραση κατά τις πρωινές ώρες στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κορτιζόλης και της λειτουργίας των επινεφριδίων είναι σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με την πρεδνιζολόνη 25 mg σε υποκλυσμό ημερησίως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η συστηματική διαθεσιμότητα μετά από την από του στόματος χορήγηση βουδεσονίδης είναι περίπου 10%. Μετά από χορήγηση από το ορθό Budecol σε υγιείς εθελοντές η συστηματική διαθεσιμότητα είναι περίπου 15% (κυμαίνεται από 3% σε 50%). Όπως αναμένεται από τα φάρμακα με υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου

που χορηγούνται από το ορθό, η μεταβλητότητα είναι μεγαλύτερη από την από του στόματος λήψη. Αυτό οφείλεται στις διαφορές που παρουσιάζει κάθε άτομο στην ορθική φλεβική παροχέτευση που καταλήγει στην δίοδο στο ήπαρ. Μετά από χορήγηση από το ορθό, η απορρόφηση της βουδεσονίδης είναι ταχεία και τελειώνει μέσα σε 3 ώρες.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βουδεσονίδης είναι περίπου 3 L /Kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 85-90%. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά χορήγηση 2 mg βουδεσονίδης από το ορθό είναι 2-3 nmol/L (τα επίπεδα κυμαίνονται μεταξύ 1 και 9 nmol/L) και επιτυγχάνεται μέσα σε 1,5 ώρα.

Βιομετατροπή

Η ουσία υφίσταται εκτεταμένη βιομετατροπή (περίπου 90%) πρώτης δίοδου στο ήπαρ σε μεταβολίτες χαμηλής γλυκοκορτικοστεροειδικής δραστηριότητας. Η γλυκοκορτικοστεροειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών της βουδεσονίδης, δηλ. της 6β-hydroxybudesonide και της 16α-hydroxy-prednisolone, είναι μικρότερη του 1% της βουδεσονίδης. Η βουδεσονίδα απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού και διασπάται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4, μιας υποομάδας του κυτοχρώματος P450.

Απομάκρυνση

Οι μεταβολίτες της βουδεσονίδης απεκκρίνονται αμετάβλητοι ή σε συζευγμένη μορφή κυρίως από τους νεφρούς. Δεν έχει ανιχνευθεί στα ούρα αμετάβλητη βουδεσονίδα. Η βουδεσονίδα έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 L/min) και η ημιπερίοδος ζωής της στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι μεταξύ 2-3 ωρών.

Γραμμικότητα

Η κινητική της βουδεσονίδης είναι γραμμική με τις δόσεις (όπως αποδεικνύεται στην αύξηση, ανάλογα με τη δόση, στην C_{max} και την AUC μετά από του στόματος χορήγηση 3,9 και 15 mg βουδεσονίδης σε κάψουλες Budecol).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αποτελέσματα από μελέτες υποξείας και χρόνιας τοξικότητας δείχνουν ότι οι συστηματικές επιδράσεις της βουδεσονίδης είναι λιγότερο σοβαρές ή παρόμοιες αυτών που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση και άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών, π.χ. μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους και ατροφία λεμφικών ιστών και του φλοιού των επινεφριδίων.

Η βουδεσονίδη σε μελέτες μεταλλαξιογένεσης που έγιναν σε έξι διαφορετικά συστήματα ελέγχου δεν έδειξε κάποια μεταλλαξιογόνο ή μιτογενετική αντίδραση.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γλοιωμάτων του εγκεφάλου σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρσενικούς αρουραίους δεν επαληθεύθηκε σε επαναληπτική μελέτη, στην οποία η συχνότητα εμφάνισης γλοιωμάτων δεν διέφερε μεταξύ των διαφόρων ομάδων αγωγής (βουδεσονίδη, πρεδνιζολόνη, ακετονικής τριαμσινολόνης) και των ομάδων ελέγχου.

Οι ηπατικές μεταβολές (πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα) που διαπιστώθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους στην αρχική μελέτη καρκινογένεσης, σημειώθηκαν εκ νέου στην επαναληπτική μελέτη τόσο με τη βουδεσονίδη όσο και τα γλυκοκορτικοστεροειδή αναφοράς. Αυτά τα αποτελέσματα πιθανότατα συσχετίζονται με επίδραση στους υποδοχείς και επομένως αντιπροσωπεύουν κοινή δράση της γενικής κατηγορίας των γλυκοκορτικοστεροειδών (class effect).

Από την υπάρχουσα κλινική εμπειρία δεν υφίστανται ενδείξεις ότι η βουδεσονίδη ή άλλα γλυκοκορτικοστεροειδή προκαλούν γλοιώματα στον εγκέφαλο ή πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανά διασπειρόμενο δισκίο: Lactose anhydrous (264 g), riboflavine-5-phosphate-sodium, lactose monohydrate, polyvidone crosslinked, silicon dioxide colloidal, magnesium stearate

Διάλυμα φορέας ανά 1 ml: Sodium chloride, methylparaben E218, propylparaben

E216, water purified

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχει εφαρμογή.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα διασπειρόμενα δισκία συσκευάζονται σε blister αλουμινίου. Ο διαλύτης συσκευάζεται σε πλαστικό φιαλίδιο LDPE με ρύγχος για χορήγηση από το ορθό. Ο τελικός περιέκτης αποτελείται από 7 διασπειρόμενα δισκία των 2,3 mg και 7 φιαλίδια με 115 ml διάλυμα για παρασκευή του υποκλυσμού.

Κουτί με 7 δισκία και 7 πλαστικά φιαλίδια με διάλυμα για παρασκευή 7 υποκλυσμών.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Budocol®/Βουδεσονίδη 2 mg/100 ml

Υποκλυσμός που αποτελείται από δύο στοιχεία: ένα διασπειρόμενο δισκίο και ένα πλαστικό φιαλίδιο με το διαλύτη. Το δισκίο θα πρέπει να διαλύεται στο υγρό πριν από τη χρήση.

Ο υποκλυσμός **Budocol**® θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη βραδινή κατάκλιση.

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση του υποκλυσμού Budocol. Ακολουθείστε τις οδηγίες προσεκτικά.

Προετοιμασία για τη χρήση του υποκλυσμού:

1. Ξεβιδώστε και αφαιρέστε από τη φιάλη το ρύγχος με το προστατευτικό πώμα (Εικ. 1).
2. Βγάλτε ένα δισκίο από το αλουμινένιο περιτύλιγμά του και τοποθετήστε το στη φιάλη (Εικ. 2).
3. Ξαναβιδώστε το ρύγχος στη φιάλη και βεβαιωθείτε πως το προστατευτικό πώμα

είναι σταθερά στερεωμένο πάνω σε αυτό (Εικ. 3). Ανακινείστε έντονα τη φιάλη για 10 τουλάχιστον δευτερόλεπτα ή μέχρι να διαλυθεί το δισκίο δημιουργώντας ένα κιτρινωπό διάλυμα (Εικ. 4). Στη συσκευασία περιέχεται και μια πλαστική σακούλα με την οποία μπορείτε να προστατεύσετε το χέρι σας κατά τη χορήγηση του υποκλυσμού.

4. Βάλτε το χέρι σας μέσα στην πλαστική σακούλα (Εικ. 5) και πιάστε τη φιάλη (Εικ. 6).
5. Ξαπλώστε στο αριστερό σας πλευρό. Ανακινείστε και πάλι τη φιάλη πριν αφαιρέσετε το προστατευτικό πώμα. Αδειάστε το περιεχόμενο της φιάλης στο ορθό.
6. Απομακρύνετε την φιάλη. Ξαπλώστε πάνω στο στομάχι σας (μπρούμυτα) και μείνετε στη θέση αυτή για 5 λεπτά.
7. Μετά τη χρήση, βγάλτε την πλαστική σακούλα από το χέρι σας, τραβώντας την πάνω από τη φιάλη (Εικ. 7).
8. Διαλέξτε μια κατάλληλη θέση ύπνου. Προσπαθήστε να κρατήσετε τον υποκλυσμό όσο το δυνατόν περισσότερο, κατά προτίμηση όλη τη νύχτα.

Προσοχή: Ο υποκλυσμός Budocol[®] προορίζεται για άμεση χορήγηση μετά την παρασκευή του. -

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

AstraZeneca A.E., Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39683/10.09.2009

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

23069/22.09.1994 - 39683/10.09.2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

66754/23.09.2009