

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cortiment^{MMX}, 9 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 9 mg budesonidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 50 mg

Zawiera lecytynę uzyskiwaną z oleju sojowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła, powlekana, odporna na działanie soku żołądkowego tabletki o średnicy około 9,5 mm i grubości około 4,7 mm, z wytłoczonym napisem „MX9” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cortiment^{MMX} wskazany jest do:

- indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające
- indukcji remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zalecaną dawką dobową do indukcji remisji jest jedna tabletki 9 mg przyjmowana rano, przez okres do 8 tygodni.

W przypadku konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki (więcej szczegółów dotyczących przerywania leczenia, patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tabletek Cortiment^{MMX} u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dalszych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Jednakże doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Cortiment^{MMX} u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Cortiment^{MMX} 9 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania i kontrolowania leczenia.

Sposób podawania

Jedną tabletkę Cortiment^{MMX} 9 mg przyjmuje się doustnie rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletkę należy połknąć, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno łamać, rozkruszać ani żuć, ponieważ ich otoczka ma zapewnić przedłużone uwalnianie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej z orzeszków ziemnych lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabletki Cortiment^{MMX} należy stosować ostrożnie u pacjentów z infekcjami, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą oraz u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym występuje cukrzyca, jaskra lub każdy inny stan, w którym stosowanie glikokortykosteroidów może wywierać niekorzystny wpływ.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, w tym budezonidu, powodując większą dostępność ogólnoustrojową. Należy rozważyć możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Potencjalne działania ogólnoustrojowe obejmują jaskrę.

W razie konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki według uznania lekarza prowadzącego.

Leczenie tabletkami Cortiment^{MMX} powoduje mniejsze ogólnoustrojowe stężenie steroidów niż standardowa terapia doustnymi glikokortykosteroidami. Przejście z innej terapii steroidowej może prowadzić do wystąpienia objawów związanych ze zmianą ogólnoustrojowego stężenia steroidów. W fazie odstawiania niektórzy pacjenci mogą mieć złe samopoczucie z powodu występowania niespecyficzných objawów, takich jak ból mięśni i stawów. Jeśli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak uczucie zmęczenia, ból głowy, nudności i wymioty, należy podejrzewać niedostateczne ogólne działanie glikokortykosteroidów. W takich przypadkach konieczne jest czasami przejściowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Ponieważ glikokortykosteroidy mają działanie immunologiczne, jednoczesne stosowanie tabletek Cortiment^{MMX} może zmniejszać reakcję immunologiczną na szczepionki.

Należy unikać równoczesnego podawania ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cortiment^{MMX} (patrz także punkt 4.5). Po spożyciu znacznej ilości soku grejpfrutowego (który hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit) dostępność ogólnoustrojowa budezonidu podanego doustnie zwiększała się około dwukrotnie. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4, należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas stosowania budezonidu (inne soki, takie jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują aktywności izoenzymu CYP3A4). Patrz także punkt 4.5.

Tabletki Cortiment^{MMX} zawierają lecytynę (olej sojowy). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Tabletki Cortiment^{MMX} zawierają laktozę jednowodną i nie powinny być przyjmowane przez pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały zidentyfikowane dla glikokortykosteroidów:

- Obserwowano zahamowanie czynności kory nadnerczy przy przechodzeniu z leczenia glikokortykosteroidami działającymi ogólnie o silniejszym działaniu ogólnoustrojowym.
- Hamowanie reakcji zapalnej i układu odpornościowego zwiększa podatność na zakażenia.
- Glikokortykosteroidy mogą hamować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcję na stres. Gdy pacjenci poddawani są zabiegowi chirurgicznemu lub w innych sytuacjach stresowych, zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.
- Ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg u pacjentów leczonych doustnymi glikokortykosteroidami. Pacjenci, którzy nie chorowali wcześniej na te choroby, powinni dołożyć wszelkich starań, aby unikać kontaktu z chorymi na ospę wietrzną i odrę. Jeśli u pacjenta doszło do zakażenia lub podejrzewa się zakażenie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania glikokortykosteroidów według uznania lekarza prowadzącego.
- Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania steroidów, szczególnie gdy przepisuje się je w dużych dawkach przez dłuższy czas. Działania takie mogą obejmować: zespół Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i bardzo rzadko szerokie spektrum zaburzeń psychicznych i (lub) zmian zachowania (patrz punkt 4.8).
- Należy zachować szczególną ostrożność, gdy rozważa się stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów, u których obecnie występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia afektywne lub gdy takie zaburzenia występują lub występowały u krewnych pierwszego stopnia.
- Zastąpienie leczenia glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym ujawnia czasami alergię, np. zapalenie błony śluzowej nosa i wyprysk, które wcześniej były kontrolowane przez produkt leczniczy o działaniu ogólnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Budezonid metabolizowany jest głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Inhibitorami tego enzymu są, np. ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy HIV (w tym produkty zawierające kobicystat) i sok grejpfrutowy. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A zwiększy kilkakrotnie dostępność ogólnoustrojową budezonidu i ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. Jeśli łączy się terapie, okres między stosowaniem skojarzonych terapii powinien być możliwie jak najdłuższy. Można również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu. Jest mało prawdopodobne, aby budezonid hamował działanie innych leków metabolizowanych przy udziale izoenzymu CYP3A4, ponieważ budezonid ma małe powinowactwo do tego enzymu.

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, może zmniejszać dostępność ogólnoustrojową budezonidu, co może wymagać zwiększenia dawki.

Istotne ryzyko dla wybranych pacjentów mogą stanowić interakcje glikokortykosteroidów z glikozydami nasercowymi (silniejsze działanie z powodu zmniejszonego stężenia potasu) i lekami moczopędnymi (zwiększone wydalanie potasu).

Zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów obserwowano u kobiet leczonych równocześnie estrogenami i steroidami antykoncepcyjnymi. Jednak nie obserwowano takiego efektu przy jednoczesnym przyjmowaniu budezonidu i doustnych niskodawkowych dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych.

Mimo, że tego nie badano, równoczesne podanie cholestyraminy lub leków zobojętniających sok żołądkowy może zmniejszać wychwyt budezonidu. Dlatego też preparatów tych nie należy podawać równocześnie, lecz w odstępie co najmniej dwugodzinnym.

W zalecanych dawkach omeprazol nie wpływa na farmakokinetykę podawanego doustnie budezonidu, podczas gdy cymetydyna ma niewielki, ale nieistotny klinicznie wpływ.

Ponieważ czynność nadnerczy może być osłabiona, test stymulacji ACTH do diagnozowania niewydolności przysadki mózkowej może pokazywać fałszywe wyniki (małe wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące bardzo dużej liczby zastosowań wziewnej postaci budezonidu w okresie ciąży nie wskazują na niepożądane działania leku. Mimo że nie ma danych dotyczących przebiegu ciąż po podaniu doustnym leku, to biodostępność po podaniu doustnym jest mała. W badaniach na zwierzętach glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach okazały się szkodliwe (patrz punkt 5.3). Cortiment^{MMX} powinien być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka ludzkiego.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci wziewnej (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u karmiących piersią kobiet z astmą powoduje znikomą ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid niemowląt karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym szacowana dawka dobowa dla niemowląt wynosiła 0,3% dobowej dawki dla matek przy obu badanych wielkościach dawek, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt oszacowano na 1/600 stężenia stwierdzanego w osoczu matek, zakładając pełną biodostępność u niemowląt po podaniu doustnym.

Wszystkie stężenia budezonidu w próbkach osocza niemowląt były poniżej granicy wykrywalności. Na podstawie danych dotyczących wziewnej postaci budezonidu oraz faktu, że budezonid wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne w terapeutycznych odstępach dawkowania po podaniu wziewnym, doustnym i doodbytniczym terapeutycznych dawek budezonidu, oczekuje się, że narażenie karmionego piersią dziecka jest małe. Dane te uzasadniają nieprzerwane stosowanie budezonidu podawanego doustnie i doodbytniczo w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment^{MMX} na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów po leczeniu budezonidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment^{MMX} na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie może wystąpić zmęczenie lub zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Cortiment^{MMX} przedstawione są w Tabeli 1. Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do grupy terapeutycznej przedstawione są w Tabeli 2. W badaniach klinicznych II i III fazy częstość występowania działań niepożądanych tabletek Cortiment^{MMX} w zalecanej dawce 9 mg na dobę była porównywalna do placebo. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie miała charakteru ciężkich działań niepożądanych.

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania, jak następuje: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Tabela 1 Działania niepożądane związane z lekiem Cortiment^{MMX} zgłaszane w badaniach klinicznych jako więcej niż jeden przypadek (N=255)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecana terminologia działań niepożądanych	
	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukocytoza
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból w nadbrzuszu Rozdęcie brzucha Ból brzucha Suchość w jamie ustnej Niestrawność	Wzdęcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Ból pleców Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi	

Tabela 2 Zdarzenia zgłaszane w odniesieniu do grupy terapeutycznej (leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, kortykosteroidy działające miejscowo, budezonid)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Wygląd twarzy jak w zespole Cushinga			Opóźnienie wzrostu u dzieci*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia			

Zaburzenia psychiczne	Zmiany w zachowaniu, takie jak nerwowość, bezsenność i zmiany nastroju Depresja	Nadpobudliwość psychoruchowa Lęk	Agresja	
Zaburzenia układu nerwowego		Drżenie		
Zaburzenia oka			Zaćma, w tym zaćma podtorebkowa Jaskra Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)	
Zaburzenia serca	Kołatanie serca			
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne (pokrzywka, osutka)		Wybroczyny	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania			

*Należy zwrócić uwagę, że Cortiment^{MMX} nie jest zalecany do stosowania u dzieci (patrz punkt 4.2)

Większości działań niepożądanych wymienionych w tej ChPL można również oczekiwać w przypadku innych terapii z użyciem glikokortykosteroidów.

Mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (np. wygląd twarzy jak w zespole Cushinga i opóźnienie wzrostu). Są one zależne od dawki leku, czasu leczenia, jednoczesnego lub poprzedniego stosowania glikokortykosteroidów oraz od wrażliwości osobniczej.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309 lub pod adresem <https://smz.ezdrowie.gov.pl/>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na małą dostępność ogólnoustrojową tabletek Cortiment^{MMX}, nie wydaje się, aby ostre przedawkowanie, nawet w bardzo dużych dawkach, prowadziło do ostrego załamania stanu klinicznego. W przypadku ostrego przedawkowania, nie jest dostępna specyficzna odtrutka. Postępowanie polega na leczeniu podtrzymującym i objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego; Kortykosteroidy działające miejscowo.

Kod ATC: A07E A06

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania budezonidu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i mikroskopowego zapalenie jelita grubego nie jest w pełni poznany. Zasadniczo budezonid hamuje wiele procesów związanych ze stanem zapalnym, w tym wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym oraz ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonka i nabłonka. W dawkach odpowiadających klinicznie dawkom prednizolonu budezonid w znacząco mniejszym stopniu hamuje czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i ma mniejszy wpływ na wskaźniki stanu zapalnego.

Dane z badań farmakologicznych i farmakokinetycznych wskazują, że mechanizm działania tabletek Cortiment^{MMX} opiera się na działaniu miejscowym w jelitach.

Działanie farmakodynamiczne

Technologię przedłużonego uwalniania MMX (multi-matrix system) charakteryzuje wielomatrixowa struktura powleczone otoczką odporną na działanie soku żołądkowego, która rozpuszcza się w płynach jelitowych mających pH większe niż 7.

Po podaniu tabletki, odporna na działanie soku żołądkowego otoczka chroni ją w czasie przejścia przez żołądek i dwunastnicę aż do dolnej części jelit. Po utracie ochronnej otoczki płyn jelitowy styka się z hydrofilnymi polimerami matrycy, które pęcznieją aż do utworzenia się lepkiej żelowej matrycy. Rozpuszczalnik, który wnika do żelowej matrycy, rozpuszcza substancję czynną leku z matrycy lipofilnych. Budezonid jest następnie uwalniany do przewodu pokarmowego z kontrolowaną szybkością w jelicie grubym.

Budezonid jest glikokortykosteroidem stosowanym w leczeniu choroby zapalnej jelit. Wykazuje miejscową aktywność przeciwzapalną, ale nie zmniejsza stężenia kortyzolu w takim stopniu jak glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym

Skuteczność kliniczna

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego:

Dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy obejmujące 1022 pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przeprowadzono u dorosłych pacjentów. Dwustu pięćdziesięciu pięciu (255) pacjentów leczono przez 8 tygodni tabletkami Cortiment^{MMX} w dawce 9 mg na dobę. Pacjenci ci albo nie byli wcześniej leczeni (42% ITT) albo wcześniejsze leczenie preparatami 5-ASA zakończyło się u nich niepowodzeniem (58% ITT). Oba badania obejmowały grupy kontrolne, odpowiednio z mesalazyną (Asacol) i budezonidem (Entocort), w celu potwierdzenia czułości badań. W obu badaniach definicją remisji był wskaźnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*, UCDAI) o wartości ≤ 1 z wartością 0 dla krwawienia z odbytnicy i częstotliwości oddawania stolca, prawidłowy wygląd błony śluzowej (brak kruchości) i obniżenie punktacji oceny endoskopowej o ≥ 1 punkt.

Skuteczność tabletek Cortiment^{MMX} 9 mg w pierwszorzędownym punkcie końcowym:

Badanie	Cortiment ^{MMX} 9 mg Remisja %	Placebo Remisja %	P=
Badanie CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143

Badanie CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047
---------------------	------	-----	--------

W obu badaniach wystąpiła statystycznie znamienne różnica pomiędzy produktem leczniczym Cortiment^{MMX} 9 mg i placebo, i różnica wynosiła odpowiednio 10,4% i 12,9%.

Standardem postępowania w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci choroby są preparaty 5-ASA. Brak jest wyników bezpośredniego porównania tabletek Cortiment^{MMX} i preparatów 5-ASA. Tak więc ich miejsce w postępowaniu leczniczym pozostaje do ustalenia. U niektórych pacjentów korzystniejsze może być rozpoczęcie leczenia tabletkami Cortiment^{MMX}.

Dowody przemawiające za wskazaniem: mikroskopowe zapalenie jelita grubego (kolagenowe zapalenie jelita grubego i limfocytowe zapalenie jelita grubego) są przedstawione poniżej. Dane te pochodzą z badań dotyczących budezonidu w produkcie leczniczym Entocort. Jego dostępność ogólnoustrojowa jest podobna do dostępności budezonidu w produkcie Cortiment^{MMX} (patrz punkt 5.2).

Kolagenowe zapalenie jelita grubego:

W dwóch badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, trwających sześć i osiem tygodni oceniano skuteczność kliniczną i histologiczną budezonidu, podawanego w dawce 9 mg na dobę w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego. W pierwszym badaniu trwającym 6 tygodni, przydzielono losowo 23 pacjentów do grupy leczonej budezonidem w dawce 9 mg na dobę, a 22 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Odsetek remisji klinicznej w grupie z budezonidem był znamienne wyższy ($p < 0,001$) niż w grupie placebo (86,9% vs. 13,6%). Poprawę histologiczną zaobserwowano u 14 pacjentów z grupy leczonej budezonidem (60,9%) i u jednego pacjenta w grupie placebo (4,5%; $p < 0,001$). W drugim badaniu, trwającym 8 tygodni, przydzielono losowo 10 pacjentów do grupy leczonej budezonidem przez 8 tygodni (w dawce 9 mg na dobę przez 4 tygodnie, 6 mg na dobę przez 2 tygodnie i 3 mg na dobę przez 2 tygodnie), a 10 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. U wszystkich 10 pacjentów otrzymujących budezonid stwierdzono odpowiedź kliniczną, w porównaniu z dwoma pacjentami w grupie placebo ($p < 0,001$). W dwóch badaniach typu otwartego prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo oceniano skuteczność budezonidu, stosowanego w dawce 9 mg na dobę przez 6 tygodni. W pierwszym badaniu, 46 pacjentów (96%) uzyskało remisję kliniczną w ciągu 2-30 (średnio 6,4) dni, ze znaczną poprawą konsystencji stolca. W drugim badaniu, z 42 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie, 34 uczestników (81%) pozostawało w remisji klinicznej (ze średnią częstością oddawania stolca trzy razy na dobę lub rzadziej) w 6. tygodniu.

Limfocytowe zapalenie jelita grubego:

Dowody dla tego wskazania są ograniczone. Przeprowadzono jedno badanie randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u 15 pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego. Przez 8 tygodni, 11 uczestnikom podawano budezonid w dawce 9 mg na dobę, a 4 pacjentów otrzymywało placebo. Odpowiedź kliniczną (definiowaną jako co najmniej 50% poprawa w częstości wypróżnień) zaobserwowano u 25% pacjentów w grupie placebo, w porównaniu z 91% pacjentów w grupie otrzymującej budezonid ($p = 0,03$).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Cortiment^{MMX} u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu czystego, mikronizowanego budezonidu, wchłanianie wydaje się być całkowite. Duża część nieprzetworzonego leku jest wchłaniana w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej.

Dostępność ogólnoustrojową budezonidu po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Cortiment^{MMX} zdrowym ochotnikom porównano z dostępnością ogólnoustrojową produktu leczniczego Entocort i wyniki były podobne, około 10%, z powodu metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie. Maksymalne stężenie budezonidu w osoczu wynosi około 1,3-1,8 ng/ml w 13-14 godzin od podaniu. Podawanie tabletek Cortiment^{MMX} równocześnie z jedzeniem nie miało klinicznie istotnego wpływu na wchłanianie. Wykazano, że nie ma ryzyka kumulacji leku po podawaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

Budezonid ma dużą objętość dystrybucji (około 3 l/kg). Stopień wiązania z białkami osocza wynosi średnio 85-90%.

Metabolizm

Budezonid jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Budezonid jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP3A4, należącego do podgrupy cytochromu P450.

Eliminacja

Eliminacja budezonidu jest ograniczana szybkością wchłaniania. Budezonid ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,2 ml/min).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych i doświadczenia w odniesieniu do farmakokinetyki tabletek Cortiment^{MMX} u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne pomostowe badanie toksykologiczne i toksykokinetyczne przeprowadzone na makakach jawańskich (cynomolgous monkeys), porównujące tabletki Cortiment^{MMX} z istniejącą postacią budezonidu o przedłużonym uwalnianiu (Entocort EC, 3 mg, kapsułki, AstraZeneca) potwierdziło, że tabletki Cortiment^{MMX} powodują opóźnienie narażenia maksymalnego i mniejsze narażenie całkowite w porównaniu z istniejącą postacią budezonidu, zachowując porównywalny profil toksykologiczny.

Badania przedkliniczne wykazały, że wywierane przez budezonid działania, takie jak zwiększenie masy ciała, zanik kory nadnerczy i grasicy oraz wpływ na liczbę leukocytów, są łagodniejsze lub podobne w porównaniu z innymi glikokortykosteroidami. Tak jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, i w zależności od dawki, czasu leczenia i leczonych chorób, te działania steroidów mogą się również odnosić do ludzi.

Budezonid nie wpływał na płodność u szczurów. Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, budezonid podawany ciężarnym samicom szczurów i królików wywoływał śmierć i nieprawidłowości w rozwoju płodów (mniejsza liczebność miotu, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu i nieprawidłowości układu szkieletowego). W przypadku niektórych glikokortykosteroidów zgłaszano rozszczep podniebienia u zwierząt. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie zostało ustalone (patrz także punkt 4.6).

W wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* budezonid nie wykazywał działania mutagennego. W badaniach na szczurach przy podawaniu przewlekłym budezonidu obserwowano nieznacznie zwiększoną liczbę ognisk z komórek bazofilowych w wątrobie, a w badaniach rakotwórczości obserwowano zwiększoną częstość występowania pierwotnych nowotworów wywodzących się z komórek wątroby, gwiaździaków (u samców szczura) i nowotworów sutka (u samic szczura). Występowanie tych nowotworów jest prawdopodobnie związane z działaniem specyficznego receptora hormonów steroidowych, zwiększonym obciążeniem metabolicznym i działaniem anabolicznym na wątrobę, a więc działaniami, które znane są również z badań

na szczurach prowadzonych z innymi glikokortykosteroidami, a zatem odzwierciedlają skutek działania klasy leków u tych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas stearynowy (E570)
Lecytyna sojowa (E322)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna uwodniona (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:2)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10, 20, 30, 50, 60 lub 80 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22268

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 stycznia 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2 września 2020