

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

2014-12-30

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cortiment<sup>MMX</sup>, 9 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 9 mg budezonidu.

### 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<sup>MMX</sup> wskazany jest do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią wrzodzącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

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 bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek Cortiment<sup>MMX</sup> 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.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Jednakże doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Cortiment<sup>MMX</sup> u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby*

Nie badano stosowania produktu leczniczego Cortiment<sup>MMX</sup> 9 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Dlatego u pacjentów tych należy zachować ostrożność podczas stosowania i kontrolowania leczenia.

## Sposób podawania

Jedną tabletkę Cortiment<sup>MMX</sup> 9 mg przyjmuje się doustnie rano, z posiłkiem lub bez. 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<sup>MMX</sup> należy stosować ostrożnie u pacjentów z infekcjami, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, jaskry lub każdym innym stanem, w którym glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ.

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<sup>MMX</sup> 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 niespecyficznego 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<sup>MMX</sup> 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 by również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cortiment<sup>MMX</sup> (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.

Cortiment<sup>MMX</sup> zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Tabletki Cortiment<sup>MMX</sup> 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 i ich nasilenie.
- 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 wysokich 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. nieżyt 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). Inhibitory tego enzymu, takie jak ketokonazol, itraconazol, inhibitory proteazy HIV i sok grejpfrutowy, mogą zatem zwiększać kilkakrotnie dostępność ogólnoustrojową budezonidu (patrz punkt 4.4). Ponieważ brak jest danych do sformułowania zaleceń dawkowania, należy unikać takich skojarzeń. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można by 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 wychwyty budezonidu. Dlatego też preparatów tych nie należy podawać razem lecz w odstępie co najmniej dwugodzinnym.

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

#### 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 ciąży po podaniu doustnym, to biodostępność po podaniu doustnym jest mała. W badaniach na zwierzętach glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach okazały się szkodliwe (patrz punkt 5.3). Cortiment<sup>MMX</sup> powinien być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

##### Karmienie piersią

Budezonid przenika w niewielkich ilościach do mleka matki. Na podstawie teoretycznych przesłanek oczekuje się, że dostępność dla ssącego dziecka jest mała ze względu na szybkie usuwanie budezonidu z krwi. Jednak nie ma dostępnych danych. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy odstawić budezonid lub powstrzymać się od leczenia budezonidem, uwzględniając korzyść z karmienia piersią dla niemowlęcia i korzyść z leczenia dla kobiety.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment<sup>MMX</sup> 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<sup>MMX</sup> 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

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych II i III fazy częstość występowania działań niepożądanych tabletek Cortiment<sup>MMX</sup> 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.

##### Działania niepożądane związane z lekiem Cortiment<sup>MMX</sup> zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy

Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych przedstawione jest w tabeli poniżej:

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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ )

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin działań niepożądanych		
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	
Zburzenia endokrynologiczne		Zespół Cushinga	

Zaburzenia psychiczne	Bezsenna Zmiany nastroju		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Senność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból w nadbrzuszu	Rozdęcie brzucha Ból brzucha Biegunka Niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Nieskuteczność leku	Zmęczenie Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi		

Sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Są one zależne od dawki leku, czasu trwania leczenia, stosowania jednocześnie lub uprzednio innych glikokortykosteroidów oraz od wrażliwości osobniczej. Działania niepożądane klasy leków steroidowych obejmują:

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Osutka alergiczna, czerwone rozstępy skórne, wybroczyny, siniaki, trądzik steroidowy, opóźnienie procesu gojenia się ran, kontaktowe zapalenie skóry.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:*

Martwica kości aseptyczna (kość udowa, głowa kości ramiennej).

*Zaburzenia oka:*

Jaskra, zaćma.

*Zaburzenia psychiczne:*

Depresja, drażliwość, euforia.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Zaburzenia ze strony żołądka, choroba wrzodowa dwunastnicy, zapalenie trzustki.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Zespół Cushinga, twarz księżycowata, otyłość tułowia, zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca, zatrzymanie sodu z powstawaniem obrzęków, zwiększone wydalanie potasu, brak aktywności lub zanik kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci, zakłócone wydzielanie hormonów płciowych (np. brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja).

*Zaburzenia naczyniowe:*

Nadciśnienie, zwiększone ryzyko zakrzepicy, zapalenie naczyń (zespół odstawienny po długotrwałym leczeniu).

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

Zakłócona odpowiedź immunologiczna (np. zwiększone ryzyko zakażenia).

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

Ze względu na małą dostępność ogólnoustrojową tabletek Cortiment<sup>MMX</sup>, 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 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 śródbłonna 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<sup>MMX</sup> 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

Dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy obejmujące 1022 pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przeprowadzono u dorosłych

pacjentów. Dwieście pięćdziesięciu pięciu (255) pacjentów leczono przez 8 tygodni tabletkami Cortiment<sup>MMX</sup> 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  $\leq 1$  z wartością 0 dla krwawienia z odbytnicy i częstotliwości oddawania stolca, prawidłowy wygląd błony śluzowej (brak kruchości) i obniżenie punktacji oceny endoskopowej o  $\geq 1$  punkt.

Skuteczność tabletek Cortiment<sup>MMX</sup> 9 mg w pierwszorzędnym punkcie końcowym:

Badanie	Cortiment <sup>MMX</sup> 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 znamiona różnica pomiędzy produktem leczniczym Cortiment<sup>MMX</sup> 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<sup>MMX</sup> i preparatów 5-ASA. Tak więc ich miejsce w postępowaniu leczniczym pozostaje do ustalenia. U niektórych pacjentów korzystniejsze może być rozpoczęcie leczenia tabletkami Cortiment<sup>MMX</sup>.

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Cortiment<sup>MMX</sup> 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<sup>MMX</sup> 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<sup>MMX</sup> 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 $\beta$ -hydroksybudezonidu i 16 $\alpha$ -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<sup>MMX</sup> u dzieci i młodzieży.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przedkliniczne pomostowe badanie toksykologiczne i toksykokinetyczne przeprowadzone na makakach jawajskich (cynomolgous monkeys), porównujące tabletki Cortiment<sup>MMX</sup> z istniejącą postacią budezonidu o przedłużonym uwalnianiu (Entocort EC, 3 mg, kapsułki, AstraZeneca) potwierdziło, że tabletki Cortiment<sup>MMX</sup> powodują opóźnienie dostępności szczytowej i mniejszą dostępność całkowitą 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*

Kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu (1:1)  
Kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu (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/Al/PVC z aluminiową folią pokrywową, 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: 2015.01.23.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2015.01.23.