

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cortiment^{MMX} 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 9 mg budezonida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Laktoza monohidrat 50 mg

Sadrži lecitin, dobiven iz sojinog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete s produljenim oslobađanjem.

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene, gastrorezištentne tablete, promjera približno 9,5 mm, približne debljine 4,7 mm, s utisnutim slovima „MX9” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cortiment je indiciran za primjenu u odraslih osoba za:

- indukciju remisije u pacijenata s blagim do umjereno aktivnim ulceroznim kolitisom (UC) u slučajevima kada liječenje 5-aminosalicilatima (5-ASA) nije dovoljno.
- indukciju remisije u pacijenata s aktivnim mikroskopskim kolitisom (MC).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Ulcerozni kolitis i mikroskopski kolitis:

Preporučena dnevna doza za indukciju remisije je jedna tableta od 9 mg ujutro tijekom najviše 8 tjedana.

Nakon prekida terapije možda će biti korisno postupno smanjivati dozu (za više informacija o prekidu terapije vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost tableta Cortiment u djece od 0 do 18 godina još nisu utvrđeni. Nisu dostupni nikakvi podaci te stoga primjena u pedijatrijskoj populaciji nije preporučena dok ne budu dostupni dodatni podaci.

Starije osobe

Nije potrebna posebna prilagodba doze. Međutim, iskustvo primjene lijeka Cortiment u starijih osoba je ograničeno.

Populacija s oštećenjem jetre i bubrega

Cortiment 9 mg nije ispitan u pacijenata s oštećenjem jetre i bubrega, stoga je potreban oprez u primjeni i praćenju primjene lijeka u takvih pacijenata.

Način primjene

Jedna tableta lijeka Cortiment 9 mg uzima se ujutro kroz usta, s hranom ili bez nje. Tableta bi se trebala progutati s čašom vode i ne smije se prelomiti, razmrviti ili žvakati jer filmska ovojnica osigurava produljeno oslobađanje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar, sojino ulje, ulje kikirikija ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Cortiment tablete trebaju se primjenjivati s oprezom u pacijenata s infekcijama, hipertenzijom, dijabetesom, osteoporozom, peptičkim ulkusom, glaukomom ili kataraktom ili s obiteljskom poviješću dijabetesa ili glaukoma ili s bilo kojim drugim stanjem u kojemu uporaba glukokortikoida može imati neželjene posljedice.

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Smanjena jetrena funkcija može utjecati na izlučivanje glukokortikoida uključujući budezonid, uzrokujući veću sistemsku izloženosti. Budite svjesni mogućih sistemskih nuspojava. Potencijalne sistemske nuspojave obuhvaćaju glaukom.

Tijekom prekida terapije može biti korisno postupno smanjivati dozu prema naputcima liječnika.

Liječenje Cortiment tabletama rezultira nižim razinama sistemskih steroida nego konvencionalna terapija oralnim glukokortikoidima. Prebacivanje s druge terapije steroidima može kao posljedicu imati simptome koji su povezani s promjenom u razinama sistemskih steroida. Neki se pacijenti mogu osjećati loše nanespecifičan način tijekom faze ustezanja, npr. mogu osjećati bol u mišićima i zglobovima. Na općeniti nedovoljni učinak kortikosteroida trebalo bi posumnjati ukoliko se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim slučajevima ponekad je potrebno privremeno povećanje doze sistemskih kortikosteroida.

Budući da je poznato da kortikosteroidi imaju imunološke učinke, istodobna primjena Cortiment tableta vjerojatno će smanjiti imunološki odgovor na cjepiva.

Trebala bi se izbjegavati istodobna primjena ketokonazola ili drugih potentnih inhibitora enzima CYP3A4. Ako to nije moguće, razdoblje između liječenja trebalo bi biti što je moguće dulje, a u obzir bi se trebalo uzeti i smanjenje doze lijeka Cortiment (vidjeti i dio 4.5.). Nakon značajne konzumacije soka od grejpa (koji inhibira aktivnost enzima CYP3A4 pretežno u crijevnoj sluznici), vrijednost sistemske izloženosti za oralni budezonid povećava se otprilike dvostruko. Kao i s drugim lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem enzima CYP3A4, redovna ingestija grejpa ili soka od grejpa istodobno s primjenom budezonida

trebala bi se izbjegavati (ostali sokovi poput soka od naranče ili soka od jabuke ne inhibiraju aktivnost enzima CYP3A4). Vidjeti i dio 4.5.

Cortiment tablete sadrže lecitin (sojino ulje). Ukoliko je bolesnik preosjetljiv na kikiriki ili soju ne bi smio uzimati ovaj lijek.

Cortiment tablete sadrže laktozu monohidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije galaktoze, Lapp laktaza deficijencije ili malapsorpcije glukoze i galaktaze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Za kortikosteroide se općenito navode sljedeća upozorenja i mjere opreza:

- Adrenokortikalna supresija primijećena je pri prebacivanju pacijenata s terapije sistemskim kortikosteroidima s većim sistemskim učinkom.
- Supresija upalnog odgovora i imunološkog sustava povećava podložnost infekcijama.
- Kortikosteroidi mogu uzrokovati supresiju HPA osi i smanjenje reakcije na stres. Ako su pacijenti podvrgnuti operaciji ili drugom stresu preporučena je dodatna terapija sistemskim kortikosteroidima.
- Vodene kozice i ospice mogu imati poprimiti teži tijek bolesti u pacijenata koji uzimaju oralne glukokortikoide. Potreban je poseban oprez kako bi se izbjegla izloženost pacijenata koji prije nisu imali te bolesti. Ako su pacijenti zaraženi ili se sumnja na zarazu, uzmite u obzir smanjenje ili prekid terapije glukokortikosteroidima prema naputku nadležnog liječnika.
- Može doći do sistemskih učinaka steroida, posebno kada se propisuju u velikim dozama i za dulja razdoblja. Takvi učinci mogu obuhvaćati Cushingov sindrom, supresiju nadbubrežne žlijezde, usporavanje rasta, smanjenu gustoću koštanih minerala, kataraktu, glaukom i vrlo rijetko širok raspon psihijatrijskih/bihevioralnih učinaka (vidjeti dio 4.8.).
- Potreban je poseban oprez pri razmatranju primjene sistemskih kortikosteroida u pacijenata s trenutno prisutnim ili prethodnom poviješću teških afektivnih poremećaja u bolesnika ili bilo kojih rođaka u prvom koljenu.
- Zamjena terapije kortikosteroidima sa snažnim sistemskim učinkom ponekad otkrije alergije, npr. rinitis i ekcem koji su prije bili kontrolirani sistemskim lijekom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budezonid je primarno metaboliziran putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Inhibitori ovog enzima su npr. ketokonazol, itrakonazol, inhibitori HIV proteaze (uključujući lijekove koji sadrže kobicistat) i sok od grejpa. Paralelno liječenje s inhibitorima CYP3A očekivano povećava sistemsku izloženost budezonidu za nekoliko puta i povećava rizik od sistemskih nuspojava (vidjeti dio 4.4.). Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida. Ukoliko je liječenje kombinirano, razdoblje između liječenja treba biti što je moguće dulje, a potrebno je razmotriti i smanjenje doze budezonida. Mala je mogućnost da će budezonid inhibirati druge lijekove koji se metaboliziraju uz pomoć enzima CYP3A4, budući da budezonid ima nizak afinitet za enzim.

Istodobno liječenje induktorima enzima CYP3A4 poput karbamazepina može smanjiti izloženost budezonidu, što može zahtijevati povećanje doze.

Interakcije kortikosteroida koje mogu predstavljati značajnu opasnost odabranim pacijentima su one sa srčanim glikozidima (povećan učinak zbog smanjene razine kalija) i diureticima (povećana eliminacija kalija).

Povećane koncentracije u plazmi i pojačani učinci kortikosteroida, primijećeni su u žena liječenima estrogenima i kontraceptivnim steroidima, ali takav učinak nije primijećen s budezonidom i istodobnim uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva niske doze.

Iako nije ispitana, istodobna primjena kolestiramina ili antacida može umanjiti unos budezonida, zajedno s drugim lijekovima. Stoga se ovi pripravci ne bi trebali uzimati istodobno, nego s razmakom od najmanje dva sata.

U preporučenim dozama, omeprazol ne utječe na farmakokinetiku oralnog budezonida, dok cimetidin ima blagi, ali ne i klinički značajan učinak.

Zbog toga što funkcija nadbubrežne žlijezde može biti potisnuta, ACTH stimulacijski test za dijagnosticiranje insuficijencije hipofize može pokazati lažni rezultat (niske vrijednosti).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o inhaliranom budezonidu u velikom broju izloženih trudnoća ne ukazuju na štetne učinke. Iako ne postoje podaci o ishodima trudnoća nakon oralne primjene, bioraspoloživost nakon oralne primjene je niska. U eksperimentima na životinjama, pri visokoj izloženosti, kortikosteroidi su se pokazali štetnima (vidjeti dio 5.3.). Cortiment bi se trebao uzimati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčinom mlijeku.

Liječenje održavanja s budezonidom za inhaliranje (200 do 400 mikrograma dva puta dnevno) u dojilja s astmom ima zanemarivi sistemski učinak na dojenčad.

U farmakokinetičkom ispitivanju procijenjeno je da doza za dijete iznosi 0,3% doze koju prima majka za obje razine doze, te da je prosječna koncentracija u plazmi djeteta 1/600-tina koncentracije opažene u plazmi majke, pod pretpostavkom cjelovite peroralne bioraspoloživosti kod djeteta.

Koncentracija budezonida mjerena u uzorcima plazme djeteta uvijek je bila ispod limita kvantifikacije. Temeljem podataka za budezonid za inhaliranje, te činjenice da budezonid pokazuje linearna PK svojstva unutar intervala doziranja nakon inhalacije, peroralne ili rektalne primjene, procjenjuje se da će kod terapijskih doza izloženost za dojenče biti mala. Ovi podaci podržavaju kontinuiranu peroralnu i rektalnu primjenu budezonida tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju lijeka Cortiment na plodnost u ljudi. Nije primijećen utjecaj na plodnost u štakora nakon liječenja budezonidom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ispitivanja učinka lijeka Cortiment na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nisu provedena. Pri upravljanju vozilima ili korištenju strojeva, u obzir bi se trebalo uzeti mogućnost pojave povremene vrtoglavice ili umora (vidjeti dio 4.8.)

4.8 Nuspojave

Nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja s Cortimentom prikazane su u tablici 1. Nuspojave prijavljene za terapijsku skupinu prikazane su u tablici 2.

U II. i III. fazi kliničkih ispitivanja učestalost štetnih događaja za Cortiment tablete u preporučenoj dozi od 9 mg/dnevno bila je usporediva s placebom. Većina štetnih događaja bilo je blagog do umjerenog intenziteta i nisu bili ozbiljne prirode.

Prijavljene nuspojave navedene su u skladu sa sljedećom učestalošću: Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1 Nuspojave povezane s Cortimentom koje su prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja u više od jednog slučaja (N=255)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Željeni izraz za nuspojave	
	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Leukocitoza
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Promjena raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Bol u gornjem dijelu abdomena Distenzija abdomena Bol u abdomenu Suha usta Dispepsija	Vjetrovi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mijalgija	Bol u leđima Spazam u mišićima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Periferni edem
Pretrage	Smanjenje kortizola u krvi	

Tablica 2 Nuspojave prijavljene za terapijsku skupinu (crijevni protuupalni lijekovi, kortikosteroidi koji djeluju lokalno, budesonid)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Cushingov			Zaostajanje u

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
	sindrom			rastu kod djece*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija			
Psijatrijski poremećaji	Promjena ponašanja kao što je nervoza, nesanica i promjena raspoloženja Depresija	Psihomotorna hiperaktivnost Anksioznost	Agresija	
Poremećaji živčanog sustava		Tremor		
Poremećaji oka			Katarakta koja uključuje subkapsularnu kataraktu Glaukom Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)	
Srčani poremećaji	Palpitacije			
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcija kože (urtikarija, egzantem)		Ekhimoza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Poremećaji u menstrualnom ciklusu			

* Cortiment se ne preporuča za primjenu kod djece (vidjeti 4.2)

Najveći dio štetnih događaja koji su navedeni u ovom SmPC-ju mogu se očekivati kod liječenja s drugim glukokortikoidima.

Može doći do nuspojava tipičnih za sistemske kortikosteroide (npr. Cushingov sindrom i zaostajanje u rastu). Te nuspojave ovise o dozi, trajanju liječenja, istodobnom i prethodnom uzimanju kortikosteroida i individualnoj osjetljivosti.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Zbog male sistemske raspoloživosti Cortiment tableta ne očekuje se da će akutno predoziranje čak i u vrlo visokim dozama rezultirati akutnom kliničkom krizom. U slučaju akutnog predoziranja specifičan protuotrov nije dostupan. Liječenje se sastoji od potporne i simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Crijevni protuupalni lijekovi, Kortikosteroidi koji djeluju lokalno

ATK oznaka: A07E A06

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja budezonida u liječenju ulceroznog kolitisa i mikroskopskog kolitisa nije još u potpunosti razjašnjen. U načelu, budezonid inhibira mnoge upalne procese uključujući proizvodnju citokina, aktivaciju upalnih stanica i ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim i epitelnim stanicama. U dozama koje su klinički ekvivalentne prednizolonu, budezonid daje znatno manje supresije HPA osi i ima manji utjecaj na upalne markere.

Podaci iz kliničke farmakologije i farmakokinetičkih ispitivanja ukazuju da se način djelovanja Cortiment tableta temelji na lokalnom djelovanju u crijevu.

Farmakodinamički učinci

Tehnologija produljenog oslobađanja MMX karakterizirana je strukturom s više matriksa prekrivenom gastrozintestnom ovojnicom koja se otapa u crijevnim tekućinama s pH vrijednošću većom od 7. Kada je primijenjen oblik doziranja, gastroprotektivni sloj štiti oblik doziranja tijekom prolaska kroz želudac i dvanaesnik do donjeg dijela crijeva. Kada zaštitni sloj nestane, crijeva tekućina tada dolazi u kontakt s hidrofilnim polimerima matriksa, koji počinju bubriti dok se ne formira viskozni želatinozni matriks. Otapalo koje prodire u želatinozni matriks otapa aktivni sastojak iz lipofilnih matriksa. Budezonid se zatim kroz debelo crijevo kontroliranom brzinom otpušta u probavni trakt.

Budezonid je glukokortikoid koji se primjenjuje u liječenju upalne bolesti crijeva. Ima topikalnu protuupalnu aktivnost, ali ne smanjuje razine kortizola u istoj mjeri kao i sistemski glukokortikoidi.

Klinička učinkovitost

Ulcerozni kolitis:

U odraslih bolesnika provedena su dva randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja III. faze s 1022 uključena pacijenta s blagim do umjereno aktivnim ulceroznim kolitisom. Dvjesto pedeset pet (255) bolesnika liječeno je tijekom 8 tjedana lijekom Cortiment 9 mg dnevno. Bolesnici uključeni u ispitivanje ili nisu prethodno primali nikakvu terapiju za svoju bolest (42% ITT) ili je liječenje lijekom 5-ASA (58% ITT) bilo neuspješno. Oba su ispitivanja obuhvaćala referentnu skupinu, mesalazin (Asacol), odnosno budezonid (Entocort) kako bi se dokazala osjetljivost ispitivanja. Definicija remisije koja se primjenivala u oba ispitivanja bio je UCDAI rezultat od ≤ 1 , s rezultatom 0 za rektalno krvarenje i učestalost stolice, normalna sluznica (bez krhkosti) i smanjenje za ≥ 1 točke u endoskopskom rezultatu.

Učinak Cortiment 9 mg tableta na primarnu krajnju točku:

Ispitivanje	Cortiment 9 mg Remisija (%)	Placebo Remisija (%)	P=
-------------	--------------------------------	-------------------------	----

Ispitivanje CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Ispitivanje CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Utvrđena je statistička razlika u usporedbi s placebom za dozu od 9 mg lijeka Cortiment za oba ispitivanja, a razlika u usporedbi s placebom bila je 10,4%, odnosno 12,9%.

5-ASA standardna je njega za liječenje blage do umjerene bolesti. Rezultati izravne usporedbe s Cortimentom i 5-ASA nisu bili dostupni. Stoga još treba utvrditi mjesto u terapijskoj obradi. Nekim pacijentima može pomoći inicijalno liječenje Cortimentom.

Dokaz učinkovitosti u indikaciji mikroskopskog kolitisa (kolagenski kolitis i limfocitni kolitis) prikazan je kako slijedi. Ovaj dokaz proizlazi iz ispitivanja koja su provedena s lijekom Entocort koji sadrži budezonid. Sistemska raspoloživost ovog lijeka je slična kao kod Cortimenta koji također sadrži budezonid (vidjeti dio 5.2).

Kolagenski kolitis

Dva randomizirana dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja indukcije u trajanju od šest i osam tjedana istražila su kliničko i histološko djelovanje budezonida u dozi od 9 mg/dan u liječenju kolagenskog kolitisa. U prvom ispitivanju randomizirano je 23 bolesnika za dozu od 9 mg/dan budezonida i 22 bolesnika za placebo kroz 6 tjedana. Stopa kliničke remisije je bila značajno viša ($p < 0,001$) u skupini koja je primala budezonid u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (86,9% naspram 13,6%). Poboljšanje histološke slike je opaženo u 14 bolesnika koji su primali budezonid (60,9%) i kod jednog bolesnika koji je primao placebo (4,5%; $p < 0,001$). U drugom ispitivanju randomizirano je 10 bolesnika u skupinu koja je primala budezonid kroz 8 tjedana (9 mg/dan kroz 4 tjedna, 6 mg/dan 2 tjedna i 3 mg/dan 2 tjedna) i 10 bolesnika koji su primali placebo. Kod svih 10 bolesnika koji su primali budezonid zabilježen je klinički odgovor u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo gdje su dva bolesnika imala klinički odgovor ($p < 0,001$). Dva otvorena ispitivanja (uvodna faza za randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja održavanja liječenja) ispitala su djelotvornost budezonida u dozi od 9 mg/dan kroz 6 tjedana. U prvom ispitivanju 46 bolesnika (96%) postiglo je kliničku remisiju unutar 2-30 (srednja vrijednost 6,4) dana što je uključivalo značajno poboljšanje konzistencije stolice. U drugom ispitivanju, od 42 bolesnika uključenih u ispitivanje, 34 bolesnika (81%) postiglo je kliničku remisiju u šestom tjednu. (frekvencija pražnjenja crijeva od tri ili manje puta na dan).

Limfocitni kolitis

Dokaz za ovu indikaciju je ograničen. Jedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 15 bolesnika s limfocitnim kolitisom. Jedanaest bolesnika je liječeno budezonidom u dozi od 9 mg/dan kroz 8 tjedana, dok je 4 bolesnika primalo placebo. Klinički odgovor (definiran kao najmanje 50% poboljšanja u frekvenciji pražnjenja crijeva) je opažen u 25% bolesnika iz skupine koja je primala placebo naspram 91% bolesnika iz skupine koja je primala budezonid ($p = 0,03$).

Pedijatrijska populacija

Cortiment nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija je završena nakon oralnog doziranja obične usitnjene smjese. Veliki dio neformuliranog lijeka apsorbira se iz ileuma i uzlaznog debelog crijeva.

Sistemska raspoloživost budezonida nakon jedne primjene Cortiment tableta u zdravih dobrovoljaca uspoređena je s onom lijeka Entocort, a rezultat je bio sličan (oko 10%) zbog metabolizma prvog prolaza.

Najviša koncentracija budezonida u plazmi iznosi približno 1,3-1,8 ng/ml u prвих 13-14 sati nakon primjene. Istodobno uzimanje tableta lijeka Cortiment i hrane nema klinički značajan učinak na apsorpciju. Dokazano je da nema potencijala za nakupljanje lijeka u slučaju ponovljenih doziranja.

Distribucija

Budezonid ima visok volumen distribucije (oko 3 l/kg). Vežanje na proteine plazme u prosjeku iznosi 85 – 90%.

Biotransformacija

Budezonid se intenzivno metabolizira u jetri na metabolite slabog glukokortikoidnog djelovanja. U usporedbi s budezonidom, glukokortikoidno djelovanje glavnih metabolita 6 β -hidroksibudezonida i 16 α -hidroksiprednizolona je manje od 1%. Metabolizam budezonida uglavnom se vrši putem enzima CYP3A, potporodica citokroma P450.

Eliminacija

Izlučivanje budezonida ograničeno je brzinom apsorpcije. Budezonid ima visoki sistemski klirens (oko 1,2 l/min).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka ili iskustava koja se odnose na farmakokinetiku tableta Cortiment u pedijatrijskoj populaciji.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nekliničko toksikološko i toksikokinetičko usporedno ispitivanje, kojime su se uspoređivale tablete Cortiment s postojećim pripravkom s produljenim oslobađanjem budezonida (kapsule Entocort[®] EC 3 mg, AstraZeneca) u cynomolgus majmuna potvrdilo je da tablete Cortiment dovode do usporene vršne izloženosti i smanjenog ukupnog izlaganja u usporedbi s postojećim pripravkom s produljenim oslobađanjem budezonida, istodobno zadržavajući nadređeni toksikološki profil.

Neklinički podaci pokazali su da budezonid proizvodi učinke koji su manje ozbiljni ili slični učincima drugih glukokortikoida, kao što su povećanje tjelesne težine, atrofija nadbubrežne žlijezde i timusa te učinak na broj leukocita. Kao i s drugim glukokortikosteroidima, te ovisno o dozi i trajanju bolesti o kojoj je riječ, navedeni steroidni učinci mogu također biti relevantni za čovjeka.

Budezonid nije utjecao na plodnost u štakora. U gravidnih štakora i zečeva pokazalo se da budezonid, kao i drugi glukokortikosteroidi, uzrokuje smrt fetusa i abnormalnosti razvoja fetusa (manja veličina legla, zaostajanje u rastu fetusa u maternici i skeletne abnormalnosti). U ispitivanjima nekih glukokortikoida na životinjama zabilježena je pojava rascjepa nepca. Važnost tih saznanja za čovjeka nije utvrđena (vidi također dio 4.6.).

Budezonid nije pokazao mutagene učinke niti u jednom od brojnih *in vitro* i *in vivo* testova. Neznatno povećani broj bazofilnih nakupina u jetri primijećen je tijekom kroničnih ispitivanja štakora uz primjenu budezonida, a u studijama kancerogenosti primijećena je povećana incidencija primarnih hepatocelularnih neoplazmi, astrocitoma (kod mužjaka štakora) i tumora dojke (kod ženki štakora). Ti su tumori vjerojatno nastali zbog specifičnog učinka steroidnog receptora, povećanog metaboličkog opterećenja i anaboličkih učinaka na jetru, učinaka koji su također poznati iz ispitivanja na štakorima s drugim glukokortikosteroidima te stoga predstavljaju klasni učinak kod ove vrste.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Stearatna kiselina (E570)

Lecitin (soja) (E322)

Celuloza mikrokristalična (E460)

Hidroksipropilceluloza (E463)

Laktoza hidrat

Silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani (E551)

Magnezijev stearat (E470b)

Filmska ovojnica tablete

Metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1

Metakrilatna kiselina/ metilmetakrilat kopolimer 1:2

Talk (E553b)

Titanijev dioksid (E171)

Trietilcitrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u blister pakiranja od poliamidne/aluminijske/PVC folije s aluminijskom folijom koja se probija, u kartonskoj kutiji.

Pakiranje sadržava 10, 20, 30, 50, 60 ili 80 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring GmbH

Wittland 11, 24109 Kiel

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

HR-H-409310460

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U
PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U
PROMET**

Datum prvog odobrenja: 09.12.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.10.2020.