

Sp. zn. sukls53521/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cortiment 9 mg tableta s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje budesonidum 9 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Monohydrát laktózy 50 mg

Obsahuje lecitin získaný ze sójového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílá až téměř bílá kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o přibližném průměru 9,5 mm a přibližné tloušťky 4,7 mm, na jedné straně s vyraženým „MX9“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cortiment je indikován u dospělých:

- k navození remise u pacientů s mírnou nebo středně těžkou aktivní formou ulcerózní kolitidy (UC) v případech, kdy je léčba pomocí 5-ASA nedostatečná
- navození remise u pacientů s aktivní mikroskopickou kolitidou (MC)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Ulcerózní kolitida a mikroskopická kolitida

Doporučená denní dávka pro navození remise je 1 tableta obsahující 9 mg budesonidu ráno po dobu až 8 týdnů.

Při ukončení léčby může být prospěšné postupné snižování dávky (pro více podrobností o ukončení léčby viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cortiment tablety u dětí ve věku 0 – 18 let nebyla dosud stanovena. Jelikož nejsou dostupné žádné údaje, použití přípravku u pediatrické populace se nedoporučuje do doby, než budou dostupné další údaje.

Starší pacienti

Nedoporučuje se žádná speciální úprava dávkování. Zkušenosti s používáním přípravku Cortiment u starších pacientů jsou však omezené.

Populace pacientů s poruchou funkce jater a ledvin

Cortiment 9 mg nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin, u těchto pacientů je proto nutná opatrnost při podávání přípravku a pacienti je třeba sledovat.

Způsob podání

Cortiment 9 mg se podává v dávce 1 tableta ráno s jídlem nebo nalačno. Tableta se zapije sklenicí vody a nesmí se lámat, drtit nebo žvýkat, protože potah tablety zajišťuje prodloužené uvolňování léčiva.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, sójový olej nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cortiment tablety je nutno užívat s opatrností u pacientů s infekcemi, hypertenzí, diabetem mellitem, osteoporózou, vředovou chorobou gastroduodenální, glaukomem nebo kataraktou nebo s pozitivní rodinnou anamnézou diabetes mellitus nebo glaukomu nebo u jakýchkoliv jiných chorob, kdy užívání glukokortikoidů může mít nechtěné účinky.

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Snížená funkce jater může ovlivnit vylučování glukokortikoidů včetně budesonidu, což vede k vyšší systémové expozici. Je třeba mít na paměti možné systémové nežádoucí účinky. Potenciální systémové účinky zahrnují glaukom.

Pokud se má léčba ukončit, může být prospěšné postupné snižování dávky podle uvážení ošetřujícího lékaře.

Při léčbě přípravkem Cortiment tablety jsou systémové hladiny steroidů nižší než při konvenční perorální léčbě glukokortikoidy. Převádění pacientů z jiné formy steroidní terapie může vyvolat příznaky související se změnami systémových hladin steroidů. Někteří pacienti se nemusí cítit dobře a během vysazování léku mohou uvádět nespecifické potíže, např. bolesti svalů a kloubů. Jestliže se ve vzácných případech vyskytnou symptomy jako únava, bolest hlavy, nauzea a zvracení, je třeba vyslovit podezření na celkový nedostatečný efekt kortikosteroidů, může být nutné navýšení dávkování systémových kortikosteroidů.

Jelikož je známo, že kortikosteroidy mají imunologické účinky, při léčbě přípravkem Cortiment tablety dochází pravděpodobně ke snížení imunitní odpovědi na vakcinaci.

Je třeba se vyvarovat současného podávání ketokonazolu nebo jiných silných inhibitorů CYP3A4.

Jestliže to není možné, období mezi podáváním obou léků musí být co nejdelší a mělo by se rovněž zvážit snížení dávky přípravku Cortiment (viz rovněž bod 4.5). Po vypití významného množství grapefruitové šťávy (která inhibuje aktivitu CYP3A4 především ve střevní sliznici) může být systémová expozice orálnímu budesonidu zvýšená přibližně na dvojnásobek. Stejně jako u jiných léků, které jsou metabolizovány hlavně pomocí CYP3A4, je nutné se vyhnout pravidelné konzumaci grapefruitů nebo grapefruitové šťávy současně s podáváním budesonidu (jiné šťávy, jako pomerančová nebo jablečná, neinhibují aktivitu CYP3A4). Viz rovněž bod 4.5.

Cortiment tablety obsahují lecitin (sójový olej), proto se nesmí podávat při hypersenzitivitě na arašidy nebo sóju.

Cortiment tablety obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pro kortikosteroidy byla obecně stanovena tato upozornění a opatření pro použití:

- Při převedení pacientů ze systémové léčby kortikosteroidy s vyšším systémovým účinkem byla pozorována suprese kůry nadledvin.
- Potlačení zánětlivé odpovědi a imunitního systému zvyšuje náchylnost vůči infekcím.
- Kortikosteroidy mohou suprimovat osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny a snížit tak adaptaci na zátěž. V případech, kdy se má pacient podrobit operačnímu výkonu nebo jiné zátěži, doporučuje se doplňková léčba systémovými kortikoidy.
- U pacientů léčených perorálními kortikoidy mohou mít plané neštovice a spalničky těžší průběh. Mimořádnou péči je třeba věnovat zabránění expozice u pacientů, kteří dosud neprodělali tyto choroby. Jestliže probíhá u pacienta infekce nebo je na ni podezření, musí ošetřující lékař zvážit snížení nebo vysazení léčby glukokortikoidy.
- Mohou se vyskytnout systémové účinky steroidů, zejména pokud jsou předepisovány ve vysokých dávkách a delší dobu. Mezi tyto účinky patří Cushingův syndrom, suprese nadledvin, zpomalení růstu, snížená kostní minerální denzita, katarakta, glaukom a velmi vzácně široké spektrum psychiatrických účinků a účinků na chování (viz bod 4.8).
- Mimořádná péče je nutná při uvažování o použití systémových kortikoidů u pacientů s probíhajícími těžkými afektivními poruchami nebo s anamnézou těchto poruch u pacienta nebo jeho příbuzných v prvním stupni.
- Výměna kortikosteroidní léčby s vysokým systémovým účinkem může někdy odmaskovat alergie, např. rýmu a ekzém, které byly předtím kontrolovány systémovým lékem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Budesonid se metabolizuje hlavně pomocí cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Inhibitory tohoto enzymu jsou např. ketokonazol, itraconazol, inhibitory HIV proteázy (včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat) a grapefruitová šťáva. Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A4 několiknásobně zvyšuje systémovou expozici vůči budesonidu a riziko vzniku systémových nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Je-li léčba kombinovaná, doba mezi dávkováním kombinované léčby musí být co nejdelší a má se rovněž zvážit snížení dávky budesonidu. Není pravděpodobné, že by budesonid inhiboval jiné léky metabolizované pomocí CYP3A4, protože budesonid má k tomuto enzymu malou afinitu.

Souběžná léčba induktory CYP3A4 jako je karbamazepin může snížit expozici vůči budesonidu, což může mít za následek nutnost zvýšení jeho dávky.

Mezi interakce kortikosteroidů, které mohou představovat významné riziko pro vybrané pacienty, patří interakce se srdečními glykosidy (zvýšený účinek z důvodu snížených hladin draslíku) a diuretiky (zvýšené vylučování draslíku).

Zvýšené plazmatické koncentrace kortikosteroidů a jejich vyšší účinky byly pozorovány u žen léčených současně estrogeny a antikoncepčními steroidy. Tento efekt však nebyl pozorován u budesonidu a souběžného užívání kombinované nízkodávkové hormonální antikoncepce.

I když to nebylo studováno, souběžné podávání cholestyraminu anebo antacid může snížit absorpci budesonidu, což je časté i u jiných léků. Tyto přípravky se proto nemají používat současně, ale s odstupem alespoň 2 hodin.

V doporučených dávkách neovlivňuje omeprazol farmakokinetiku perorálně podávaného budesonidu, avšak cimetidin má mírný, i když klinický nevýznamný efekt.

Jelikož funkce nadledvin může být potlačena, může test stimulace ACTH pro určení diagnózy hypofyzární insuficience ukázat falešné výsledky (nízké hodnoty).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití inhalačního budesonidu u velmi velkého počtu těhotných žen ukazují, že se nevyskytují žádné nežádoucí účinky. I když neexistují data o výsledcích těhotenství po perorálním podávání, biologická dostupnost po perorálním podání je nízká. V pokusech na zvířeti při vysokých expozicích bylo prokázáno, že kortikoidy jsou škodlivé (viz od 5.3). Cortiment by se měl podávat v těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos pro pacientku zdůvodňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Budesonid se vylučuje do mateřského mléka.

Udržovací léčba inhalačním budesonidem (200 nebo 400 mikrogramů dvakrát denně) u astmatických kojících žen má za následek nepatrnou systémovou expozici kojených dětí budesonidu.

Ve farmakokinetické studii byla pro obě uvažované dávky odhadovaná denní dávka, které byl vystaven kojeneček, 0,3 % denní dávky, které byla vystavena matka. Průměrná plazmatická koncentrace u kojenců byla odhadnuta na 1/600 koncentrace pozorované v plazmě matky a za předpokladu úplné perorální biodostupnosti budesonidu u kojence.

Koncentrace budesonidu ve vzorcích plazmy kojence byly vždy menší než limit kvantifikace. Na základě údajů s inhalovaným budesonidem a s ohledem na lineární farmakokinetiku budesonidu v rámci terapeutického dávkového intervalu po inhalačním, perorálním a rektálním podání budesonidu v terapeutických dávkách, se předpokládá, že expozice u kojeného dítěte je nízká. Tyto údaje podporují pokračování používání budesonidu perorálně a rektálně i během kojení.

Fertilita

Neexistují údaje o účinku přípravku Cortiment na fertilitu u člověka. U potkanů nebyly zjištěny účinky na fertilitu po léčbě budesonidem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o účincích přípravku Cortiment na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel anebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu skutečnost, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léku hlášené v klinických studiích s přípravkem Cortiment jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky léku hlášených u této terapeutické třídy jsou uvedeny v tabulce 2.

V klinických studiích fáze II a III byl výskyt nežádoucích příhod při léčbě přípravkem Cortiment v doporučené dávce 9 mg denně srovnatelný s placebem. Většina nežádoucích příhod byla mírné nebo střední intenzity a neměla charakter závažné nežádoucí příhody.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle této frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky léku Cortiment hlášených během klinických studií u více než jednoho případu (N = 255)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Preferovaný termín nežádoucího účinky léku	
	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukocytóza
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Změna nálady
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolesti horní poloviny břicha Břišní distenze Bolest břicha Sucho v ústech Dyspepsie	Flatulence
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Bolest zad Svalové křeče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Periferní edém
Vyšetření	Snížení hladiny kortizolu v krvi	

Tabulka 2 Příhody hlášené u terapeutické třídy (střevní protizánětlivé látky, kortikosteroidy působící lokálně, budesonid)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Cushingoidní vlastnosti			Růstová retardace u dětí*
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie			
Psychiatrické poruchy	Změny chování, jako je nervozita, insomnie, výkyvy nálad Deprese	Psychomotorická hyperaktivita Úzkost	Agresivita	
Poruchy nervového systému		Třes		
Poruchy oka			Katarakta, včetně subkapsulární katarakty Glaukom Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	
Srdeční poruchy	Palpitace			
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Reakce kůže (kopřivka, vyrážka)		Ekchymóza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče			
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Poruchy menstruace			

* Vezměte na vědomí, že Cortiment se nedoporučuje k užívání u dětí (viz 4.2)

Většinu nežádoucích příhod uvedených v tomto SmPC lze očekávat rovněž u jiné léčby glukokortikoidy.

Mohou se vyskytnout typické vedlejší účinky systemických kortikosteroidů (např. Cushingoidní vlastnosti a růstová retardace). Tyto vedlejší účinky závisí na dávce, době léčby, současnému a předchozímu užívání kortikosteroidů a citlivosti jednotlivce.

Pediatrická populace

Žádné údaje nejsou k dispozici

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vzhledem k nízké systémové dostupnosti přípravku Cortiment tablety se nepředpokládá, že by akutní předávkování i vysokými dávkami vedlo k akutní klinické krizi. V případě akutního předávkování neexistuje řádné specifické antidotum. Léčba spočívá v podpůrné a symptomatické terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Střevní protizánětlivá léčiva, kortikosteroidy působící lokálně

ATC kód: A07EA06

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus účinku budesonidu v léčbě ulcerózní kolitidy a mikroskopické kolitidy není dosud plně objasněn. Obecně, budesonid inhibuje řadu zánětlivých procesů včetně tvorby cytokinů, aktivace zánětlivých buněk a exprese adhezních molekul na buňky endotelu a epitelu.

V dávkách klinicky ekvivalentních prednisonu budesonid ovlivňuje potlačení osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin významně menší mírou a má menší vliv na markery zánětu.

Výsledky klinických farmakologických a farmakokinetických studií ukazují, že mechanismus účinku přípravku Cortiment tablety je založen na místním působení ve střevě.

Farmakodynamické účinky

Technologie MMX s prodlouženým uvolňováním je charakterizovaná multimaticovou strukturou pokrytou enterosolventním potahem, který se rozpouští ve střevních tekutinách, které mají pH vyšší než 7.

Když se tato léková forma podá, enterosolventní vrstva chrání lékovou formu během přechodu žaludkem a duodenem až do dolní části střeva. Když dojde ke ztrátě ochranné vrstvy ve střevní tekutině, lék přichází do kontaktu s polymery hydrofilní matrice, která se začne zvětšovat, až se vytvoří viskózní gelová matrice. Rozpouštědlo, které přechází do gelové matrice, rozpustí léčivou složku z lipofilních maticí. Budesonid se poté kontrolovanou mírou uvolní do střevního traktu podél celého tlustého střeva.

Budesonid je glukokortikoid používaný v léčbě zánětlivého onemocnění střeva. Vykazuje místní protizánětlivou aktivitu, ale nesnižuje hladiny kortizolu ve stejném rozsahu jako systémové glukokortikoidy.

Klinická účinnost

Ulcerózní kolitida

U 1022 dospělých pacientů s mírnou až střední aktivní ulcerózní kolitidou byly provedeny dvě randomizované kontrolované klinické studie fáze III. Po dobu 8 týdnů bylo 255 pacientů léčeno denně přípravkem Cortiment 9 mg. Pacienti zahrnutí do studie byli buď dosud neléčení (42% ITT) nebo léčba 5-ASA byla neúspěšná (58% ITT). Obě studie měly referenční rameno, mesalazin (Asacol) a budesonid (Entocort), resp. ukázaly citlivost testu. Definice remise, která byla použita v obou studiích, bylo skóre UCDAI ≤ 1 , se skóre 0 pro krvácení z rektu a frekvenci stolice, normální sliznici (bez křehkosti) a snížení ve skóre endoskopie o ≥ 1 bod.

Účinek přípravku Cortiment 9 mg tablety na primární výsledný parametr

Léčebná skupina	Cortiment 9 mg remise (%)	Placebo Remise (%)	P =
Studie CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Studie CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

V obou studiích byl Cortiment 9 mg statisticky signifikantně účinnější v porovnání s placebem (rozdíl oproti placebo činil v první studii 10,4 % a ve druhé studii 12,9 %).

5-ASA je standardní léčba pro mírnou nebo středně těžkou formu choroby. Výsledky porovnání „head to head“ s přípravkem Cortiment a 5-ASA nejsou dostupné. Proto zbývá určit místo v terapeutickém zpracování. Někteří pacienti mohou mít prospěch, pokud je léčba zahájena přípravkem Cortiment.

Důkazy pro indikaci mikroskopické kolitidy (kolagenní kolitida a lymfocytární kolitida) jsou uvedeny níže. Tyto důkazy pochází ze studií na budesonidovém přípravku Entocort. Systémová dostupnost tohoto přípravku je obdobná jako u budesonidového přípravku Cortiment (viz bod 5.2).

Kolagenní kolitida:

Dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované indukční studie trvající šest a osm týdnů zkoumaly klinické a histologické účinky budesonidu v dávce 9 mg / den při léčbě kolagenní kolitidy. V první studii bylo 23 pacientů randomizováno k léčbě budesonidem 9 mg / den a 22 pacientů k léčbě placebem po dobu 6 týdnů. Míra klinické remise byla signifikantně vyšší ($p < 0,001$) ve skupině s budesonidem než ve skupině s placebem 86,9 % vs. 13,6 %. Histologické zlepšení bylo pozorováno u 14 pacientů ve skupině s budesonidem (60,9 %) a u jednoho pacienta ve skupině s placebem (4,5 %; $p < 0,001$). Ve druhé studii bylo 10 pacientů randomizováno do skupiny s budesonidem po dobu 8 týdnů (9 mg / den 4 týdny, 6 mg / den 2 týdny a 3 mg / den 2 týdny) a deset do skupiny užívající placebo. Všechny 10 pacientů užívajících budesonid mělo klinickou odpověď ve srovnání se dvěma pacienty ve skupině s placebem ($p < 0,001$).

Dvě otevřené studie (zahajovací fáze randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných udržovacích studií) zkoumaly účinnost budesonidu 9 mg / den po dobu 6 týdnů. V první studii dosáhlo 46 pacientů (96 %) klinické remise během 2–30 (průměr 6,4) dnů s výrazným zlepšením konzistence stolice. Ve druhé studii ze 42 pacientů, kteří zahájili studii, bylo v 6. týdnu v klinické remisi (průměrná frekvence stolice tři nebo méně denně) 34 pacientů (81 %).

Lymfocytární kolitida:

Důkazy pro tuto indikaci jsou omezené. Jedna randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena s 15 pacienty s lymfocytární kolitidou. Jedenáct pacientů bylo léčeno budesonidem 9 mg / den a čtyři pacienti dostávali placebo po dobu 8 týdnů. Klinická odpověď (definovaná jako alespoň 50 % zlepšení frekvence stolice) byla pozorována u 25 % skupiny s placebem oproti 91% ve skupině s budesonidem ($p = 0,03$).

Pediatrická populace

Cortiment nebyl studován u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednoduché mikronizované sloučeniny je absorpce zřejmě úplná. Velký podíl léku v negalenické formě se absorbuje z ilea a vzestupného tračníku.

U zdravých dobrovolníků byla porovnáována systémová dostupnost budesonidu po jednorázovém podání přípravku Cortiment tablety se systémovou dostupností přípravku Entocort a výsledky byly obdobné, tj. asi 10% vzhledem k metabolismu prvního průchodu játry. Maximální plazmatické koncentrace budesonidu jsou přibližně 1,3 – 1,8 ng/ml za 13 – 14 hodin po podání. Souběžné podání přípravku Cortiment tablety s jídlem nemělo žádný klinicky významný efekt na absorpci. Potenciál pro akumulaci léku po opakovaném podávání nebyl prokázán.

Distribuce

Budesonid má velký distribuční objem (asi 3 l/kg). Vazba na plazmatické bílkoviny je průměrně 85 až 90 %.

Biotransformace

Budesonid podléhá intenzivní biotransformaci v játrech za vzniku metabolitů s nízkou glukokortikoidovou aktivitou. Ve srovnání s budesonidem je glukokortikoidová aktivita hlavních metabolitů 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxy-prednisolonu menší než 1 %. Metabolismus budesonidu je zprostředkován zejména CYP3A, což je podskupina cytochromu P450.

Eliminace

Míra eliminace budesonidu je omezena jeho absorpcí. Budesonid má vysokou systémovou clearanci (asi 1,2 l/min.).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje ani zkušenosti s farmakokinetikou přípravku Cortiment tablety u pediatrické populace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinická toxikologická a toxikokinetická studie porovnáující přípravek Cortiment tablety s již existující formou budesonidu s prodlouženým uvolňováním (Entocort® EC 3 mg tablety, AstraZeneca) u opic druhu Cynomolgus potvrdila, že přípravek Cortiment tablety se vyznačuje opožděnou maximální expozicí (peak) a sníženou celkovou expozicí léku v porovnání s již existující formou budesonidu, a to při zachování toxikologického profilu.

Předklinické údaje prokázaly, že budesonid má méně závažné nebo podobné účinky jako ostatní glukokortikoidy, jako je přibývání na hmotnosti, atrofie nadledvin a thymu a účinky na počet leukocytů. Stejně jako u ostatních glukokortikosteroidů a v závislosti na dávce a trvání léčby a rovněž na dané chorobě, mohou být tyto steroidní účinky významné i u člověka.

Budesonid neovlivňoval fertilitu u potkanů. U březích samic potkanů a králíků bylo prokázáno, že budesonid stejně jako ostatní glukokortikosteroidy způsobuje úmrtí plodů a abnormality vývoje plodů (menší velikost narozených mláďat, zpomalení nitroděložního vývoje plodu a kostní abnormality). U některých glukokortikoidů bylo popsáno, že vyvolávají rozštěp patra u zvířat. Závažnost těchto nálezů pro člověka nebyla dosud stanovena (viz rovněž bod 4.6).

V řadě pokusů in vitro a in vivo budesonid nevykazoval mutagení účinky. Ve studiích s chronickým podáváním budesonidu potkanům byl pozorován mírně zvýšený počet bazofilních ložisek v játrech a ve studiích karcinogenity byl významně zvýšen výskyt primárních hepatocelulárních novotvarů, astrocytomů (u samců) a tumorů mléčné žlázy (u samic). Tyto tumory se pravděpodobně vyvinuly vlivem účinku specifických steroidních receptorů, zvýšeným metabolickým zatížením jater a anabolickými účinky, které jsou také známy z toxikologických studií u potkanů s jinými glukokortikosteroidy, a proto se považují za skupinový účinek u tohoto zvířecího druhu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kyselina stearová (E570)
Sójový lecitin (E322)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Hyprolóza (E463)
Monohydrát laktózy
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahovaná vrstva tablety

Methakrylátový kopolymer typ A (1:1)
Methakrylátový kopolymer typ B (1:2)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Triethyl-citrát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v blistru z polyamid/hliníkové/PVC folie s hliníkovou protlačovací folií a jsou umístěny v papírové krabičce.

Balení obsahuje 10, 20, 30, 50, 60 nebo 80 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o.
K Rybníku 475
252 42 Jesenice u Prahy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/006/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14. 1. 2015/ 6.2.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2020