

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cortiment 9 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține budesonidă 9 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat 50 mg

Conține lecitină, derivată din ulei de soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimat filmat gastrorezistent, biconvex, de formă rotundă și culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 9,5 mm, cu o grosime de aproximativ 4,7 mm, imprimat cu „MX9” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cortiment este indicat la adulți pentru:

- inducerea remisiunii la pacienții cu colită ulcerosă (CU) activă, ușoară până la moderată, atunci când tratamentul cu 5-ASA nu este suficient
- Inducerea remisiunii la pacienții cu colită microscopică (CM) activă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Colită ulcerativă și colită microscopică:

Doza zilnică recomandată pentru inducerea remisiunii este de un comprimat de 9 mg dimineața, pentru o perioadă de până la 8 săptămâni.

În cazul întreruperii tratamentului, poate fi utilă reducerea treptată a dozei (pentru mai multe detalii privind întreruperea tratamentului, vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cortiment comprimate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date, prin urmare utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată până nu devin disponibile date suplimentare.

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare specială a dozei. Totuși, experiența privind utilizarea Cortiment la pacienții vârstnici este limitată.

Pacienți cu insuficiență hepatică și renală

Cortiment 9 mg nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică și renală, așadar se impune prudență în administrarea la acești pacienți și monitorizarea acestora.

Mod de administrare

Se administrează un comprimat de Cortiment 9 mg, pe cale orală, dimineața, cu sau fără alimente. Comprimatul trebuie înghițit cu un pahar cu apă și nu trebuie mărunțit, zdrobit sau mestecat, deoarece învelișul comprimatului are rolul de a asigura o eliberare prelungită.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la ulei de soia, la ulei de arahide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cortiment comprimate trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu infecții, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, ulcer gastro-duodenal, glaucom sau cataractă, sau cu antecedente familiale de diabet zaharat sau glaucom sau cu orice altă afecțiune în care utilizarea glucocorticoizilor ar putea avea efecte nedorite.

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Diminuarea funcției hepatice ar putea afecta eliminarea glucocorticoizilor, inclusiv a budesonidei, cauzând o expunere sistemică crescută. Trebuie avute în vedere posibile reacții adverse la nivel sistemic. Acestea includ glaucomul.

Atunci când tratamentul urmează să fie oprit, ar putea fi utilă reducerea treptată a dozei, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Cortiment comprimate determină concentrații steroidiene sistemice mai scăzute, comparativ cu terapia orală convențională cu glucocorticoid. Trecerea de la o altă terapie steroidiană poate determina simptome legate de modificarea concentrațiilor steroidiene sistemice. Unii pacienți pot avea o stare de rău nespecifică pe parcursul fazei de întrerupere a terapiei, de exemplu dureri la nivel muscular și articular. Un efect general de insuficiență a terapiei cu corticosteroid trebuie suspectat dacă, în cazuri rare, s-ar produce simptome precum oboseală, cefalee, greață și vărsături. În aceste situații, poate fi necesară o creștere temporară a dozei de corticosteroid administrat sistemic.

Având în vedere efectele imunologice cunoscute ale corticosteroizilor, este posibil ca în cazul administrării concomitente cu Cortiment comprimate răspunsul imun la vaccinuri să fie redus.

Este indicată evitarea administrării medicamentului concomitent cu ketoconazol sau cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre tratamente trebuie să fie cât mai lung cu putință, și de asemenea ar putea fi avută în vedere o reducere a dozei de Cortiment (vezi și pct. 4.5). După consumarea unei cantități semnificative de suc de grapefruit (care inhibă activitatea CYP3A4 predominant la nivelul mucoasei intestinale), expunerea sistemică la budesonida administrată oral a crescut de aproximativ două ori. Ca și în cazul altor medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, trebuie evitat consumul regulat de grapefruit sau suc de grapefruit simultan cu administrarea budesonidei (alte sucuri cum este sucul de portocale sau sucul de mere nu inhibă activitatea CYP3A4). Vezi și pct. 4.5.

Comprimatele Cortiment conțin lecitină (ulei de soia). Acest medicament nu trebuie utilizat în cazul unui pacient cu hipersensibilitate la arahide sau soia.

Comprimatele Cortiment conțin lactoză monohidrat și nu trebuie administrate la pacienți cu probleme ereditare rare cum este intoleranța la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

Următoarele atenționări și precauții au fost identificate în general pentru corticosteroizi:

- Supresia adrenocorticală a fost observată la trecerea pacienților de la un tratament corticosteroid sistemic cu efect sistemic mai mare.
- Supresia răspunsului inflamator și a sistemului imunitar crește susceptibilitatea la infecții.
- Corticosteroizii pot cauza supresia axei HPA și pot reduce răspunsul la stres. În situațiile în care pacienții sunt supuși unor intervenții chirurgicale sau altor surse de stres, se recomandă suplimentarea tratamentului corticosteroid sistemic.
- Varicela și rujeola pot avea o evoluție mai gravă la pacienții aflați în tratament cu glucocorticoizi administrați pe cale orală. Este necesară o atenție deosebită pentru a se evita expunerea în cazul pacienților care nu au avut anterior aceste boli. Dacă pacienții prezintă infecția sau suspiciune de infecție, trebuie avută în vedere reducerea sau întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi la decizia medicului curant.
- Sunt posibile efecte sistemice ale steroizilor, în special atunci când aceștia sunt prescriși în doze mari și pe perioade îndelungate. Astfel de efecte pot include sindromul Cushing, supresia glandelor suprarenale, retardul de creștere, reducerea densității minerale osoase, cataractă, glaucom și, foarte rar, o gamă largă de efecte psihice/comportamentale (vezi pct. 4.8).
- O grijă deosebită este necesară atunci când este luată în considerare utilizarea corticosteroizilor sistemici la pacienții cu antecedente personale curente sau anterioare sau cu antecedente heredocolaterale (rudele de gradul întâi) de tulburări afective severe.
- Înlocuirea unui tratament corticosteroid cu efect sistemic mare dezvăluie uneori alergii, de exemplu rinita și eczema, care erau anterior controlate de medicamentul cu administrare sistemică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Budesonida este în principal metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Inhibitorii acestei enzime sunt, de exemplu, ketoconazolul, itraconazolul, inhibitorii proteazei HIV (inclusiv medicamente care conțin cobicistat) și sucul de grapefruit. Este de așteptat ca administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A să crească de câteva ori expunerea sistemică la budesonidă și riscul de reacții adverse sistemice (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi. Dacă tratamentul este concomitent, intervalul dintre administrarea dozelor pentru fiecare medicament trebuie să fie cât mai lung cu putință, și o reducere a dozei de budesonidă ar putea fi de asemenea luată în considerare. Este puțin probabil ca budesonida să inhibe alte medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4, deoarece budesonida are o afinitate scăzută pentru această enzimă.

Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4 cum este carbamazepina poate diminua expunerea la budesonidă, ceea ce poate necesita o creștere a dozei.

În cazul administrării de corticosteroizi, interacțiunile care ar putea prezenta un risc semnificativ pentru anumiți pacienți sunt cele cu glicozidele cardiace (efect crescut din cauza scăderii concentrațiilor plasmatiche de potasiu) și diureticele (eliminarea mai intensă a potasiului).

Concentrații plasmatiche crescute și efecte sporite ale corticosteroizilor au fost observate la femeile care utilizau concomitent estrogeni și contraceptive steroidiene, dar niciun astfel de efect nu a fost observat în cazul administrării budesonidei concomitent cu contraceptive orale combinate cu doză mică.

Deși nu a fost studiată, administrarea budesonidei concomitent cu colestiramină sau antiacide poate reduce absorbția acesteia, similar cu alte medicamente. Prin urmare, aceste medicamente nu trebuie utilizate simultan, ci la un interval de timp de cel puțin două ore.

La dozele recomandate, omeprazolul nu influențează farmacocinetica budesonidei administrate oral, în timp ce cimetidina are un efect ușor, dar clinic nesemnificativ.

Din cauza posibilei supresii adrenocorticale, testul de stimulare cu ACTH pentru diagnosticarea insuficienței pituitare poate prezenta rezultate false (valori scăzute).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea budesonidei pe cale inhalatorie la un număr foarte mare de sarcini expuse la tratament nu indică reacții adverse. Deși nu există date privind evoluția sarcinilor după administrarea orală, biodisponibilitatea după administrarea orală este scăzută. În studiile la animale corticosteroizii s-au dovedit a fi dăunători la valori crescute de expunere (vezi pct. 5.3). Este indicată utilizarea Cortiment pe perioada sarcinii doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele matern.

Tratamentul de întreținere cu budesonidă cu administrare inhalatorie (200 sau 400 micrograme de două ori pe zi) la femeile cu astm bronșic care alăptează determină o expunere sistemică la budesonidă neglijabilă pentru sugarii alăptați.

În cadrul unui studiu farmacocinetic, doza zilnică estimată la sugar a fost de 0,3% din doza zilnică maternă pentru ambele valori de doze, iar concentrația plasmatică medie la sugar a fost estimată a fi 1/600 din concentrațiile plasmatiche ale mamei, presupunând o biodisponibilitate orală completă la sugar.

Concentrațiile de budesonidă din probele plasmatiche obținute de la sugari au fost sub limita de cuantificare.

Pe baza datelor pentru budesonidă cu administrare inhalatorie și având în vedere că budesonida prezintă proprietăți FC liniare în intervalele dozelor terapeutice după administrare inhalatorie, orală și rectală, se preconizează că la dozele terapeutice de budesonidă expunerea sugarului este redusă. Aceste date susțin continuarea utilizării budesonidei cu administrare orală și rectală, în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul Cortiment asupra fertilității la om. Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolan după tratamentul cu budesonidă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele Cortiment asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje trebuie avut în vedere că uneori este posibil să apară amețeală sau oboseală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament raportate în studiile clinice cu Cortiment sunt prezentate în Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate pentru această clasă terapeutică sunt prezentate în Tabelul 2. În studiile clinice de faza II și faza III, incidența evenimentelor adverse pentru Cortiment comprimate, la doza recomandată de 9 mg/zi, a fost comparabilă cu cea observată în cazul administrării placebo. Majoritatea evenimentelor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată și nu au avut un caracter grav.

Reacțiile adverse raportate sunt menționate în funcție de următoarele grupe de frecvență: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1 Reacțiile adverse pentru Cortiment raportate în timpul studiilor clinice în mai mult de un caz (N=255)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat pentru evenimentul advers	
	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Gripă
Tulburări hematologice și limfatice		Leucocitoză
Tulburări psihice	Insomnie	Modificări ale dispoziției
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală
Tulburări gastro-intestinale	Greață Durere în partea superioară a abdomenului Distensie abdominală Durere abdominală Xerostomie Dispepsie	Flatulență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Dorsalgie Spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Edem periferic
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației de cortizol în sânge	

Tabelul 2 Evenimente raportate pentru clasa terapeutică (agenți anti-inflamatori intestinali, corticosteroizi cu acțiune locală, budesonidă)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului				Reacții de tip

imunitar				anafilactic
Tulburări endocrine	Trăsături cushingoide			Retard de creștere la copii*
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipopotasemie			
Tulburări psihice	Modificări de comportament precum nervozitate, insomnie și modificări ale dispoziție Depresie	Hiperactivitate psihomotorie Anxietate	Agresivitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Tremor		
Tulburări oculare			Cataractă inclusiv cataractă subcapsulară Glaucom Vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)	
Tulburări cardiace	Palpitații			
Tulburări gastrointestinale	Dispepsie			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate (urticarie, exantem)		Echimoze	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare			
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tulburări ale ciclului menstrual			

* de reținut că medicamentul Cortiment nu este recomandat pentru utilizare la copii (vezi 4.2)

Majoritatea evenimentelor adverse menționate în acest RCP pot să apară și în urma altor tratamente cu glucocorticoizi.

Pot apărea reacții adverse care sunt tipice pentru corticosteroizii sistemici (de exemplu trăsături cushingoide și retard de creștere). Aceste reacții adverse depind de doză, de durata tratamentului, de tratamentul concomitent sau anterior cu alți corticosteroizi și de sensibilitatea individuală.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
Tel: +4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Data fiind disponibilitatea sistemică scăzută a Cortiment comprimate, nu este de așteptat ca supradozajul acut chiar și la doze foarte mari să ducă la o criză clinică acută. În eventualitatea unui supradozaj acut, nu este disponibil niciun antidot specific. Tratamentul constă în terapie suportivă și simptomatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare intestinale, corticosteroizi cu acțiune locală, codul ATC: A07EA06

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact de acțiune al budesonidei în tratamentul CU și al CM nu este înțeles pe deplin. În general, budesonida inhibă multe procese inflamatoare, inclusiv producerea de citokine, activarea celulelor inflamatorii și expresia moleculelor adezive la nivelul celulelor endoteliale și epiteliale. La dozele clinic echivalente cu prednisolon, budesonida asigură o supresie semnificativ mai scăzută a axei HPA și are un impact mai scăzut asupra markerilor inflamatori.

Datele obținute în studiile de farmacocinetică și farmacologie clinică indică faptul că modul de acțiune al Cortiment comprimate se bazează pe o acțiune locală la nivelul intestinului.

Efecte farmacodinamice

Tehnologia MMX cu eliberare prelungită se caracterizează printr-o structură multi-matrice acoperită de un film gastrorezistent care se dizolvă în fluidele intestinale cu un pH mai mare decât 7. La administrarea comprimatului, învelișul gastroprotector protejează medicamentul în această formă de prezentare pe parcursul trecerii prin stomac și duoden până în partea inferioară a intestinului. După pierderea învelișului protector, fluidul intestinal vine în contact cu polimerii matricei hidrofile, care începe să se umfle până când se formează o matrice vâscoasă de gel. Solventul care pătrunde în matricea de gel dizolvă substanța activă din matricele lipofile. Budesonida este apoi eliberată în tractul intestinal, într-un ritm controlat, pe toată lungimea colonului.

Budesonida este un glucocorticoid utilizat în tratamentul bolii intestinale inflamatorii. Are o acțiune antiinflamatoare topică dar nu reduce concentrațiile plasmatiche de cortizol în egală măsură cu glucocorticoizii sistemici.

Eficacitate clinică

Colită ulcerativă:

Au fost efectuate două studii clinice de faza III, randomizate și controlate, care au inclus 1022 pacienți adulți cu CU activă ușoară până la moderată. Două sute cincizeci și cinci (255) pacienți au fost tratați timp de 8 săptămâni cu un comprimat de Cortiment 9 mg pe zi. Pacienții incluși fie nu au fost tratați anterior (42% ITT), fie au prezentat eșec terapeutic la administrarea de 5-ASA (58% ITT). Ambele studii au inclus un braț de tratament de referință, mesalazină (Asacol) și respectiv budesonidă (Entocort), pentru a demonstra sensibilitatea testului. Definiția remisiei aplicată în ambele studii a fost scorul UCDAI ≤ 1 , cu un scor 0 pentru hemoragie rectală și frecvența scaunelor, mucoasă normală (fără friabilitate) și o reducere de ≥ 1 punct a scorului endoscopic.

Efectul Cortiment 9 mg comprimate asupra parametrului principal:

Studiul	Cortiment 9 mg	Placebo	P=
	comprimate		

	Remisie %	Remisie %	
Studiul CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Studiul CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

În ambele studii a fost obținută o diferență statistică față de placebo pentru Cortiment 9 mg, diferența față de placebo fiind de 10,4% și respectiv 12,9%.

5-ASA este tratamentul standard pentru boala ușoară până la moderată. Rezultatele unei comparații directe între Cortiment și 5-ASA nu au fost disponibile. De aceea, rămâne de stabilit locul Cortiment în aria terapeutică. Unii pacienți pot beneficia inițial de tratamentul cu Cortiment.

Dovezile pentru indicația colită microscopică (colită colagenoasă și colită limfocitară) sunt prezentate mai jos. Aceste dovezi provin din studiile efectuate cu Entocort, un medicament ce conține budesonidă. Disponibilitatea sistemică a acestui medicament este similară cu cea a medicamentului Cortiment ce conține budesonidă (vezi pct. 5.2).

Colită colagenoasă:

Două studii de inducție randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de șase și opt săptămâni, au investigat efectele clinice și histologice ale administrării de budesonidă 9 mg/zi în tratamentul colitei colagenoase. În primul studiu, 23 pacienți au fost randomizați pentru tratament cu budesonidă 9 mg/zi, iar 22 pacienți să primească placebo timp de 6 săptămâni. Rata remisiunii clinice a fost semnificativ mai mare și anume de 86,9% ($p < 0,001$) în grupul de tratament cu budesonidă față de 13,6% în grupul placebo. Ameliorarea histologică a fost observată la 14 pacienți din grupul de tratament cu budesonidă (60,9%) și la un pacient din grupul placebo (4,5%; $p < 0,001$). În al doilea studiu, 10 pacienți au fost randomizați să primească tratament cu budesonidă timp de 8 săptămâni (9 mg/zi timp de 4 săptămâni, 6 mg/zi timp de 2 săptămâni și 3 mg/zi timp de 2 săptămâni) și zece au fost alocați în grupul placebo. Toți cei 10 pacienți cărora li s-a administrat budesonidă au prezentat un răspuns clinic comparativ cu doar doi pacienți din grupul placebo ($p < 0,001$).

Două studii deschise (faza preliminară a studiilor de întreținere randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo) au investigat eficacitatea tratamentului cu budesonidă 9 mg/zi administrat timp de 6 săptămâni. În primul studiu, 46 pacienți (96%) au obținut remisiune clinică în decurs de 2-30 (media 6,4) zile, cu îmbunătățiri semnificative ale consistenței scaunelor. În cel de-al doilea studiu, din cei 42 pacienți care au început studiul, 34 pacienți (81%) erau în remisiune clinică (frecvența medie a scaunului de trei sau mai puțin pe zi) în săptămâna 6.

Colită limfocitară:

Dovezile pentru această indicație sunt limitate. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la 15 pacienți cu colită limfocitară. Unsprezece subiecți au fost tratați cu budesonidă 9 mg/zi și patru pacienți au primit placebo timp de 8 săptămâni. În grupul placebo s-a observat un răspuns clinic (definit ca o îmbunătățire de cel puțin 50% a frecvenței scaunelor) la 25% dintre pacienți comparativ cu 91% în grupul de tratament cu budesonidă ($p = 0,03$).

Copii și adolescenți

Cortiment nu a fost studiat la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a compusului micronizat simplu, absorbția pare să fie completă. O mare parte din medicamentul neformulat este absorbită din ileon și colonul ascendent.

Disponibilitatea sistemică a budesonidei după o singură administrare a Cortiment comprimate la voluntari sănătoși a fost comparativă cu cea pentru Entocort, iar rezultatul a fost similar, aproximativ 10%, dată fiind metabolizarea la primul pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatiche maxime ale budesonidei sunt de aproximativ 1,3-1,8 ng/ml la 13-14 ore după administrare. Administrarea Cortiment comprimate concomitent cu alimente nu a avut niciun efect clinic relevant asupra absorbției. S-a arătat că nu există posibilitatea de acumulare a medicamentului la administrări repetate.

Distribuție

Budesonida are un volum de distribuție mare (aproximativ 3 l/kg). Legarea de proteinele plasmatiche este în medie de 85–90%.

Metabolizare

La nivel hepatic, budesonida suportă un proces extensiv de biotransformare în metaboliți cu activitate glucocorticoidă scăzută. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6β-hidroxibudesonidă și 16α-hidroxi-prednisolon, reprezintă mai puțin de 1% din cea a budesonidei. Metabolizarea budesonidei este mediată în principal prin intermediul CYP3A, o sub-familie a citocromului P450.

Eliminare

Rata de eliminare a budesonidei este limitată de absorbție. Budesonida are un clearance sistemic crescut (aproximativ 1,2 l/minut).

Copii și adolescenți

Nu există date sau experiență disponibile cu privire la farmacocinetica Cortiment comprimate la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu complementar de toxicologie preclinică și toxicocinetică, care compară Cortiment comprimate cu o formă farmaceutică de budesonidă cu eliberare prelungită existentă (Entocort EC 3 mg capsule, AstraZeneca), efectuat la maimuțele *cynomolgus*, a confirmat faptul că Cortiment comprimate determină întârzierea expunerii maxime și reducerea expunerii totale, comparativ cu forma existentă de budesonidă, menținând în același timp un profil toxicologic superpozabil.

Datele preclinice au arătat că budesonida produce efecte mai puțin severe sau similare cu ale altor glucocorticoizi, cum ar fi creșterea în greutate, atrofia glandelor suprarenale și a timusului și efecte asupra numărului de leucocite. Ca și în cazul altor glucocorticosteroizi, și în funcție de doză și de durată, și de bolile implicate, aceste efecte steroidiene pot fi relevante și la om.

Budesonida nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolan. La femelele gestante de șobolan și șoarece, s-a arătat că budesonida, ca și alți glucocorticosteroizi, cauzează decesul fătului și anomalii în dezvoltarea fetală (dimensiuni mai mici ale puilor, retard fetal al creșterii intrauterine și anomalii scheletice). S-a raportat faptul că unii glucocorticoizi determină apariția despicăturii palatine (*palatoschizis*) la animale. Relevanța acestor constatări nu a fost stabilită încă la om (vezi și pct. 4.6).

Budesonida nu a evidențiat efecte mutagene într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*. Un număr ușor crescut de focare celulare hepatice bazofile au fost observate în studiile cronice cu budesonidă efectuate la șobolan, iar în studiile de carcinogenitate au fost observate o incidență crescută a neoplasmelor hepatocelulare primare, astrocitoame (la masculii de șobolan) și tumori mamare (la femelele de șobolan). Aceste tumori sunt determinate probabil de o acțiune specifică a receptorilor steroidieni, de încărcarea metabolică crescută și de efectele anabolice asupra ficatului, efecte care sunt de asemenea cunoscute din studiile efectuate la șobolan cu alți glucocorticosteroizi și prin urmare reprezintă un efect specific al acestei clase de medicamente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Acid stearic (E570)
Lecitină (soia) (E322)
Celuloză microcristalină (E460)
Hidroxiopropilceluloză (E463)
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal hidratat (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Acid metacrilic - copolimer de metacrilat de metil (1:1)
Acid metacrilic - copolimer de metacrilat de metil (1:2)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Trietil citrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blistere din folie de PA-Al/PVC-Al, conținute într-o cutie de carton.

Ambalajele conțin 10, 20, 30, 50, 60 sau 80 de comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH
Wittland 11, D-24109 Kiel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10851/2018/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2015

Reînnoirea autorizației: Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2021