

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cortiment 9 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 9 mg budesonidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti 50 mg.

Sisältää soijaöljystä peräisin olevaa lesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valmiste on valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen enterotabletti, jonka halkaisija on noin 9,5 mm ja paksuus noin 4,7 mm. Tabletin toisella puolella on kaiverrus 'MX9'.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Cortiment on tarkoitettu aikuisille

- remission induktioon potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea aktiivinen haavainen paksusuolentulehdus, kun 5-ASA hoito ei ole riittävä
- remission induktioon potilaille, joilla on aktiivinen mikroskooppinen koliitti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Haavainen paksusuolentulehdus ja mikroskooppinen koliitti

Suosittelun vuorokausiannos remission induktioon on yksi 9 mg tabletti aamulla, enintään 8 viikon ajan.

Kun hoito lopetetaan, annoksen asteittainen pienentäminen saattaa olla hyödyllistä (lisätietoa hoidon lopettamisesta, ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Cortiment-valmisteen tehoa ja turvallisuutta 0–18-vuotiailla lapsilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla, joten käyttöä pediatrisilla potilailla ei suositella ennen kuin lisätietoa on saatu.

##### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttamista ei suositella. Cortiment-valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla on kuitenkin vain rajallisesti kokemusta.

## *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Cortiment 9 mg -valmistetta ei ole tutkittu maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tästä syystä lääkettä on annettava varoen kyseisille potilaille ja heitä on seurattava huolellisesti hoidon aikana.

### Antotapa

Yksi Cortiment 9 mg -tabletti otetaan suun kautta aamulla ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Tabletti niellään vesilasillisen kera. Tabletteja ei saa rikkoa, murskata eikä pureskella, sillä kalvopäällysteen tarkoituksena on taata lääkeaineen hidaskäytön vapautuminen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijaöljylle, pähkinäöljylle tai jollekin muulle kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Cortiment -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on jokin infektio, hypertensio, diabetes, osteoporoosi, peptinen haavauma, glaukooma tai kaihi tai jos suvussa esiintyy diabetesta, glaukoomaa tai jotain muuta sairautta, jonka yhteydessä glukokortikoidin käytöllä voi olla ei-toivottuja vaikutuksia.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Maksan toiminnan heikentyminen saattaa vaikuttaa glukokortikoidien, kuten budenosidin eliminaatioon, aiheuttaen suuremman systeemisen altistumisen. Mahdollisia systeemisiä haittoja on seurattava. Mahdollisiin systeemisiin haittoihin lukeutuu glaukooma.

Kun hoito lopetetaan, annoksen pienentäminen vähitellen hoitavan lääkärin ohjeen mukaan, saattaa olla hyödyllistä.

Cortiment -hoidolla systeeminen steroidipitoisuus on pienempi kuin tavanomaisella suun kautta otettavalla glukokortikoidilla. Siirryttäessä Cortiment -hoitoon jostakin toisesta steroidihoidosta, systeemisen steroidipitoisuuden muuttuminen voi aiheuttaa oireita. Joillain potilailla saattaa esiintyä epäspesifistä huonovointisuutta siirtymävaiheessa, esim. lihas- ja nivelkipua. Harvinaisissa tapauksissa on syytä epäillä yleistä glukokortikosteroidin vaikutuksen riittämättömyyttä, jos seuraavia oireita esiintyy: väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu. Näissä tapauksissa systeemisten glukokortikoidien annoksen nosto on joskus tarpeen.

Koska kortikosteroideilla tiedetään olevan immunologisia vaikutuksia, heikentää Cortiment -tablettien samanaikainen käyttö todennäköisesti immuunivastetta rokotteille.

Samanaikaista ketokonatsolin, tai muiden tunnettujen CYP3A4-inhibiittoreiden käyttöä on vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, on hoitojen välissä oleva aika pidettävä mahdollisimman pitkänä ja Cortiment-annoksen pienentämisestä tulisi harkita. (ks. myös kohta 4.5).

Suuren greippimehämäärän nauttiminen (estää CYP3A4-entsyymin toimintaa etenkin suolen limakalvolla) suurensi systeemisen altistuksen suun kautta otetulle budenosidille noin kaksinkertaiseksi. Kuten muidenkin pääasiassa CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kohdalla, säännöllistä greipin tai greippimehun nauttimista on vältettävä budenosidilääkityksen

yhteydessä (muut mehut kuten appelsiini- tai omenamehu eivät estä CYP3A4-entsyymin toimintaa). Ks. myös kohta 4.5.

Cortiment-tabletit sisältävät lesitiiniä (soijaöljystä). Jos potilas on yliherkkä pähkinöille tai soijalle, tätä valmistetta ei saa käyttää.

Cortiment-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat yleisesti kortikosteroideja:

- Lisämunuaiskuoren suppressiota on havaittu, kun potilas on siirtynyt suuremman systeemisen vaikutuksen antavasta systeemisestä kortikosteroidihoidosta.
- Tulehdusvasteen ja immuunijärjestelmän heikentyminen altistaa potilaan infektioille.
- Glukokortikoidit voivat lamata hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakselin toimintaa ja heikentää vastetta stressiin. Systeemisen glukokortikoidiläisän käyttö on suositeltavaa, jos potilas leikataan tai joutuu muuhun stressitilanteeseen.
- Vesirokko ja tuhkarokko voivat olla vakavampia oraalisia glukokortikoideja käyttävillä potilailla. Erityistä varovaisuutta altistuksen välttämiseksi on noudatettava, jos potilas ei ole sairastanut kyseisiä tauteja aiemmin. Jos potilas on saanut tartunnan tai tartuntaa epäillään, glukokortikoidihoidon vähentämistä tai lopettamista on harkittava hoitavan lääkärin ohjeen mukaan.
- Steroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos niitä käytetään pitkäaikaisesti suurina annoksina. Näitä vaikutuksia voivat olla esim. Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen, kasvun hidastuminen, luuntiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma ja hyvin harvinaisissa tapauksissa myös monenlaiset psykeen/käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).
- Systeemisten kortikosteroidien käyttöä harkittaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla tai lähisukulaisella on tai on aiemmin ollut vaikea affektiivinen häiriö.
- Systeemisen kortikosteroidihoidon vaihtaminen saattaa tuoda esiin allergiaoireita, kuten nuhaa ja ekseemaa, jotka pysyivät aiemmin hallinnassa systeemisellä lääkkeellä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Budesonidi metaboloituu pääosin P450 3A4 (CYP3A4)-välitteisesti. Kyseisen entsyymin estäjiä ovat esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, HIV-proteaasin inhibiittorit (mukaan lukien kobisistaattia sisältävät valmisteet) ja greippimehu. Samanaikaisen CYP3A inhibiittoreiden käytön odotetaan suurentavan systeemistä budesonidialtistusta moninkertaiseksi ja systeemisten haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.4). Näiden yhdistelmien käyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin kohonnut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Jos hoitoja käytetään yhdistettynä, on yhdistelmähoitojen annostelun välissä oleva aika pidettävä mahdollisimman pitkänä ja budenosidiannoksen pienentämistä tulisi harkita. Budesonidi ei todennäköisesti estä muiden lääkkeiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa, sillä budesonidin affiniteetti kyseiseen entsyymiin on vähäistä.

Samanaikainen käyttö CYP3A4-indusorien, kuten karbamatsepiinin kanssa saattaa laskea budesonidialtistusta, jolloin annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen.

Tietyille potilaille merkitsevää vaaraa mahdollisesti aiheuttavista kortikosteroidiyhteisvaikutuksista ovat yhteisvaikutukset sydänglykosidien kanssa (kaliumpitoisuuksien pienenemisestä aiheutuva vaikutuksen voimistuminen) ja diureettien kanssa (kaliumin eliminaation nopeutuminen).

Kortikosteroidien suurentunutta pitoisuutta plasmassa ja niiden vaikutuksen voimistumista on ilmoitettu naisilla, jotka käyttävät myös estrogeenia ja ehkäisytabletteja. Budesonidilla ja pieniannoksella yhdistelmäehkäisytabletilla ei havaittu samanlaista vaikutusta.

Kolestyramiinin tai antasidien samanaikainen käyttö saattaa vähentää budesonidin imeytymistä muiden lääkkeiden tavoin. Asiaa ei ole kuitenkaan tutkittu. Näin ollen näitä valmisteita ei saa ottaa samaan aikaan, vaan välillä on pidettävä vähintään kahden tunnin tauko.

Suositusannoksia käytettäessä omepratsoli ei vaikuta suun kautta otetun budesonidin farmakokinetiikkaan, kun taas simetidiinilla on vähäinen mutta kliinisesti merkityksetön vaikutus.

Koska lisämunuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt, voi ACTH stimulaatiotesti aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoinnissa antaa väärän tuloksen (alhaiset arvot).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot suuresta määrästä raskauksia inhaloitavan budesonidin käytön aikana eivät viittaa haitta-vaikutuksiin. Raskauden lopputuloksista peroraalisen annon jälkeen ei ole tutkimustietoja, mutta biologinen hyötyosuus peroraalisen annon jälkeen on pieni. Eläinkokeissa kortikosteroidien todettiin olevan haitallisia suurina altistuksina (ks. kohta 5.3). Cortiment -valmistetta saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen mahdolliset hyödyt arvioidaan sikiölle aiheutuvaa riskiä suuremmiksi.

##### Imetys

Budesonidi erittyy rintamaitoon.

Ylläpitohoito inhaloitavalla budesonidilla (200 tai 400 mikrogrammaa kaksi kertaa päivässä) astmaa sairastavilla imettävillä naisilla sai aikaan merkityksettömän systeemisen budenosidaltistuksen rintaruokituilla imeväisillä.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitu päivittäinen annos imeväisillä oli 0,3 % äidin päivittäisestä annoksista molemmilla annostasoilla. Arvioidut plasmakonsentraatiot imeväisillä arvioitiin olevan 1/600 äidin plasmassa havaitusta konsentraatiosta, olettaen täydellistä oraalista hyötyosuutta imeväisillä.

Budesonidikonsentraatiot imeväisten plasmanäytteissä olivat kaikki alle mittausrajojen. Perustuen inhaloitavasta budesonidista saatuun dataan ja tietoon, että budesonidilla on lineaarinen PK-profiili terapeuttisin annosvälein sisäänhengitettynä, suun kautta ja rektaalaisesti annosteltuna, oletetaan imeväisen altistuksen olevan terapeuttisilla budesonidiannoksilla pieni.

Tämä data tukee budesonidin oraalisten ja rektaalisten annosmuotojen käytön jatkamista imetyksen aikana

##### Hedelmällisyys

Cortiment-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tutkimustietoa. Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia budesonidihoidon jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia Cortiment-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että satunnaista huimausta tai uupumusta saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset, jotka raportoitiin Cortiment-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, on esitetty Taulukossa 1.

Haittavaikutukset, jotka raportoitiin koskien terapeuttista ryhmää, on lueteltu Taulukossa 2. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa Cortiment-tablettien (suositusannosta 9 mg/vrk käytettäessä) haittatapahtumien ilmaantuvuus oli verrattavissa lumelääkkeeseen. Useimmat haittatapahtumat olivat lieviä tai keskivaikkeitä, eivätkä ne olleet luonteeltaan vakavia.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti niiden yleisyyden mukaan: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10,000$ ).

**Taulukko 1 Cortiment-valmisteseen liittyvät haittavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa useammin kuin kerran (N=255)**

MedDRA- elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus	
	Yleiset	Melko harvinaiset
Infektiot		Influenssa
Veri ja imukudos		Leukosytoosi
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Mielialan muutokset
Hermosto	Päänsärky	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ylävatskipu Vatsan turvotus Vatskipu Kuiva suu Dyspepsia	Ilmavaivat
Iho ja ihonalainen kudos	Akne	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Selkäkipu Lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Ääreisosien turvotus
Tutkimukset	Veren kortisolipitoisuuden pieneneminen	

**Taulukko 2 Haittavaikutukset, jotka raportoitiin terapeuttiselle ryhmälle  
(suolistotulehdusten lääkkeit, paikallisesti vaikuttavat kortikosteroidit, budesonidi)**

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Cushingin taudin piirteet			Kasvun viivästyminen lapsilla*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia			
Psyykkiset häiriöt	Muutokset käyttäytymisessä, kuten hermostuneisuus, unettomuus ja mielialan muutokset Masennus	Psykomotorinen hyperaktiivisuus Ahdistus	Aggressio	
Hermosto		Vapina		
Silmät			Kaihi mukaanlukien subkapsulaarinen kaihi Glaukooma Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4.)	
Sydän	Sydämentykytys			
Ruoansulatus-elimistö	Dyspepsia			
Iho ja ihonalainen kudος	Ihoreaktiot (urtikaria, eksanteema)		Mustelmat	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit			
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautishäiriöt			

\*Huomioi, että Cortiment -valmistetta ei suositella lapsille (katso 4.2)

Useimpia tässä valmisteyhteenvedossa mainituista haittavaikutuksista voidaan odottaa myös muiden kortikosteroidihoitojen yhteydessä.

Systeemisille kortikoideille tyypillisiä haittavaikutuksia voi esiintyä (esim. Cushingin taudin piirteet ja kasvun hidastuminen). Nämä haittavaikutukset ovat riippuvaisia annoksesta, hoidon kestosta, kortikosteroidien samanaikaisesta tai aiemmasta käytöstä ja yksilöllisestä herkkyydestä.

#### Pediatriset potilaat

Ei saatavilla olevaa tietoa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Cortiment-tablettien pienen systeemisen hyötyosuuden vuoksi suurtenkaan annosten aiheuttama akuutti yliannostus ei todennäköisesti aiheuta akuuttia kliinistä hätätilannetta. Akuutissa yliannostuksessa budesonidille ei ole spesifistä vastalääkettä. Hoito on elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisesti vaikuttavat kortikosteroidit

ATC-koodi: A07E A06

#### Vaikutusmekanismi

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia haavaisen koliitin ja mikroskooppisen koliitin hoidossa ei tunneta täysin. Yleisesti ottaen budesonidi estää monia tulehdusprosesseja, kuten sytokiinituotantoa, tulehdussolujen aktivaatiota ja endoteeli- ja epiteelisolujen adheesiomolekyylien ilmentymistä. Prednisolonihoidoa kliinisesti vastaavilla annoksilla budesonidi lamaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaa merkittävästi vähemmän ja vaikuttaa vähemmän tulehdusmerkkiaineisiin.

Kliinisten farmakologian ja farmakokinetiikan tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Cortiment-tablettien vaikutustapa perustuu paikalliseen vaikutukseen suolessa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Depotominaisuus perustuu multimatriksirakenteeseen (MMX), jossa on enteropäälylyste. Päälylyste liukenee suolinesteisiin silloin, kun pH on yli 7.

Enteropäälylyste suojaa tätä lääkemuotoa sen kulkeutuessa mahan ja pohjukaissuolen läpi ohutsuolen alaosaan. Kun suojakerros on luennut, suolinesteet pääsevät kosketuksiin hydrofiilisten matriksipolymeerien kanssa, jolloin ne turpoavat ja muodostuu viskoosinen geelimatriksi. Geelimatriksiin pääsevä liuotin liuottaa vaikuttavan aineen lipofiilisista matrikseista. Näin budesonidi vapautuu ruoansulatuskanavassa kontrolloidusti koko paksusuolen alueella.

Budesonidi on glukokortikoidi, jota käytetään tulehduksellisen suolistosairauden hoidossa. Se lievittää tulehdusta paikallisesti, mutta ei pienennä kortisolipitoisuuksia samassa määrin kuin systeemiset glukokortikoidit.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Haavainen koliitti

Lievää tai keskivaikeaa aktiivista colitis ulcerosaa sairastavilla aikuispotilailla (N=1022) on tehty kaksi satunnaistettua, kontrolloitua vaiheen III kliinistä tutkimusta. Kaksisataaviisikymmentäviisi

(255) potilasta sai yhden Cortiment 9 mg -tabletin vuorokaudessa 8 viikon ajan. Mukaan otetut potilaat olivat joko hoitonaiveja (42 % ITT) tai potilaita, joilla 5-ASA-hoito ei ollut antanut riittävää vastetta (58% ITT), Molempiin tutkimuksiin sisällytettiin vertailuryhmä, mesalatsiini (Asacol) ja budesonidi (Entocort), jotta voidaan varmistua tutkimuksen herkkyydestä. Remission määritelmä molemmissa tutkimuksissa oli UCDAI-pistemäärä  $\leq 1$  ja peräsuolivuodon ja ulostustiheyden pistemäärä 0, limakalvo normaali (ei haurastumia) ja  $\geq 1$  pisteen lasku endoskopiapisteissä.

Cortiment 9 mg -tablettien vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan:

Tutkimus	Cortiment 9 mg tabletti	Lumelääke	P =
	Remissio %	Remissio %	
Tutkimus CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Tutkimus CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Molemmissa tutkimuksissa saavutettiin lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä ero Cortiment 9 mg hyväksi; 10,4 % ja 12,9 %.

5-ASA-hoito on hoitostandardi lievän ja keskivaikean taudin hoidossa. Tuloksia Cortimentin ja 5-ASAn vertailututkimuksesta ei ole saatavilla. Tämän vuoksi valmisteen paikka hoidossa on vielä määrittämättä. Osa potilaista voi hyötyä initiaalihoidon aloittamisesta Cortimentilla.

Alla on esitetty näyttö mikroskooppisen koliitin indikaatiolle (kollageenikoliitti ja lymfosyyttikoliitti). Näyttö perustuu budesonidivalmiste Entocortilla tehtyihin tutkimuksiin. Tämän valmisteen ja budesonidivalmiste Cortimentin systeeminen hyötyosuus on samanlainen (ks. kohta 5.2).

#### Kollageenikoliitti:

Budesonidin kliinisiä ja histologisia vaikutuksia kollageenikoliitin hoidossa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kuusi ja kahdeksan viikkoa kestäneessä induktiotutkimuksessa annoksella 9 mg/päivä. Ensimmäisessä tutkimuksessa 23 potilasta satunnaistettiin saamaan budesonidia 9 mg/päivä ja 22 potilasta saamaan lumelääkettä kuuden viikon ajan. Kliinisen remission aste oli merkitsevästi korkeampi ( $p<0,001$ ) budesonidiryhmässä kuin lumeryhmässä, 86,9 % vs. 13,6 %. Histologista paranemista havaittiin 14 potilaalla budesonidiryhmässä (60,9 %) ja yhdellä potilaalla lumeryhmässä (4,5 %;  $p<0,001$ ). Toisessa tutkimuksessa 10 potilasta satunnaistettiin saamaan budesonidia 8 viikon ajan (9 mg/päivä neljän viikon ajan, 6 mg/päivä kahden viikon ajan ja 3 mg/päivä kahden viikon ajan) ja 10 potilasta saamaan lumetta. Kaikki 10 budesonidia saanutta potilasta saivat kliinisen vasteen verrattuna kahteen potilaaseen lumeryhmässä ( $p<0,001$ ).

Kahdessa sokkouttamattomassa tutkimuksessa (satunnaistettujen, kaksoissokkoutettujen, lumekontrolloitujen ylläpitotutkimusten alkuseurantavaihe) tutkittiin budesonidin tehoa annoksella 9 mg/päivä 6 viikon ajan. Ensimmäisessä tutkimuksessa 46 potilasta (96 %) saavutti 2–30 (keskimäärin 6,4) päivässä kliinisen remission, johon liittyi merkittävä ulosteen koostumuksen parantuminen. Toisessa tutkimuksessa 42 tutkimuksen aloittaneesta potilasta 34 (81 %) oli viikolla 6 kliinisessä remissiossa (keskimääräinen ulostusfrekvenssi enintään kolme kertaa päivässä).

#### Lymfosyyttikoliitti:

Tämän indikaation näyttö on rajallista. Yksi satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus on suoritettu 15 lymfosyyttikoliittia sairastavalla potilaalla. Yhtätoista potilasta hoidettiin budesonidilla annoksella 9 mg/päivä ja neljä potilasta sai lumetta kahdeksan viikon ajan. Kliininen vaste (määritelty vähintään 50 % paranemisena ulostamistiheydessä) nähtiin 25 %:lla lumeryhmästä ja 91 %:lla budesonidiryhmästä ( $p=0,03$ ).

## Pediatriset potilaat

Cortiment-valmistetta ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Imeytyminen näyttää olevan täydellistä tavallisen mikronisoidun yhdisteen peroraalisen annon jälkeen. Suuri osa lääkeaineesta imeytyy ileumista ja nousevasta koolonista.

Budesonidin systeemistä hyötyosuutta Cortiment-kerta-annoksen jälkeen verrattiin Entocort-valmisteeseen terveillä koehenkilöillä. Systeeminen hyötyosuus oli samaa luokkaa eli noin 10 %, mikä johtuu maksan ensikierron metaboliasta. Budesonidin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin 1,3-1,8 ng/ml 13–14 tunnin kuluttua annosta. Cortiment-tablettien otolla samanaikaisesti ruoan kanssa ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta imeytymiseen. On todettu, että toistuva annostelu ei aiheuta lääkkeen kertymistä.

### Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on suuri (noin 3 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90-prosenttista.

### Biotransformaatio

Budesonidi läpikäy voimakkaan maksametabolian. Sen metaboliittien glukokortikoidivaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksi-prednisolonin glukokortikoidivaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta. Budesonidin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti (CYP450-järjestelmän alaperhe).

### Eliminaatio

Imeytyminen rajoittaa budesonidin eliminaationopeutta. Budesonidin systeeminen puhdistuma on suuri (noin 1,2 l/min).

## Pediatriset potilaat

Cortiment-tablettien farmakokineetiikasta ei ole tutkimustietoja eikä kokemusta pediatrisilla potilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisessä toksikologisessa ja toksikokineettisessä vertailevassa tutkimuksessa verrattiin Cortiment-tabletteja tällä hetkellä hyväksytyihin depotmuotoisiin budesonidivalmisteisiin (Entocort® EC 3 mg kapselit, AstraZeneca) makakiapinoilla. Tutkimus vahvisti, että Cortiment-tableteilla huippu-altistus saavutettiin myöhemmin ja kokonaisaltistus oli pienempi kuin nykyisillä budesonidivalmisteilla. Toksikologinen profiili oli kuitenkin vastaava.

Prekliiniset tiedot ovat osoittaneet, että budesonidin haittavaikutukset ovat lievempiä tai samaa luokkaa kuin muiden glukokortikoidien (kuten painonnousu, lisämunaisten ja kateenkorvan atrofia ja leukosyyttiarvoihin kohdistuvat vaikutukset). Kuten kaikkien glukokortikoidien käytön yhteydessä, näillä steroidivaikutuksilla voi olla merkitystä myös ihmiselle, annoksesta ja hoidon kestosta sekä sairaudesta riippuen.

Budesonidi ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen. Kuten muidenkin glukokortikoidien, budesonidin on osoitettu aiheuttavan tiineillä rotilla ja kaneilla sikiökuolemia ja sikiön kehityspoikkeavuuksia (pesueiden pienentymistä, sikiöiden kasvuhidastumaa ja luustopoikkeavuuksia). Joidenkin glukokortikoidien on ilmoitettu aiheuttavan suolakihalkiota eläimillä. Löydöksiä merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan ole osoitettu (ks. myös kohta 4.6).

Budesonidilla ei ole todettu mutageenistä vaikutusta useissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Budesonidin pitkäaikaistutkimuksissa rotalla havaittiin basofiilisten maksapesäkkeiden vähäistä lisääntymistä. Karsinogeenisuustutkimuksissa taas havaittiin primaaristen maksakasvainten, astrosytoomien (urosrotilla) ja nisäkasvainten (naarasrotilla) lisääntymistä. Nämä kasvaimet johtuvat todennäköisesti lääkkeen spesifisestä vaikutuksesta steroidireseptoreihin, maksan metaboliakuorman suurenemisesta ja anabolisista vaikutuksista. Myös muilla glukokortikoideilla on havaittu olevan samoja vaikutuksia rottakokeissa, joten kyseessä on luokkavaikutus tällä eläinlajilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Steariinihappo (E570)

Lesitiini (soija) (E322)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Laktoosimonohydraatti

Hydratoitu kolloidinen piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### *Tabletin kalvopäällyste*

Metakryylihappo–metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:1)

Metakryylihappo–metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:2)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Trietyylisitraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaukseen, jossa on alumiininen taustakalvo. Ulkopakkaus on pahvia.

Pakkaus sisältää 20, 30, 50, 60 tai 80 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ferring Lääkkeet Oy  
PL 23  
02241 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32227

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.12.2014 / 28.2.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.9.2020

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cortiment 9 mg, depottablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 9 mg budesonid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Laktosmonohydrat 50 mg.

Innehåller lecitin från sojaolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Varje tablett är en vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad enterotablett som är ca 9,5 mm i diameter och ca 4,7 mm i tjocklek och präglad med ”MX9” på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cortiment är indicerat till vuxna för

- induktion av remission hos patienter med lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit där 5-ASA behandling haft otillräcklig effekt
- induktion av remission hos patienter med aktiv mikroskopisk kolit

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Ulcerös kolit och mikroskopisk kolit:

Rekommenderad daglig dos för induktion av remission är en 9 mg tablett på morgonen i upp till 8 veckor.

När behandlingen avbryts kan det vara lämpligt att successivt minska dosen (för mer information om avbrytande av behandling, se avsnitt 4.4).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Cortiment för barn i åldern 0–18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga och därför rekommenderas inte användning i den pediatrika populationen förrän ytterligare data blir tillgängliga.

##### *Äldre*

Ingen speciell dosjustering rekommenderas. Erfarenheten av användning av Cortiment hos äldre är dock begränsad.

#### *Nedsatt lever- och njurfunktion*

Cortiment 9 mg har inte undersökts hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion och därför bör försiktighet iakttagas vid administrering och uppföljning av läkemedlet hos dessa patienter.

#### Administreringssätt

En tablett Cortiment 9 mg tas på morgonen, med eller utan föda. Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten och får inte delas, krossas eller tuggas, eftersom filmdrageringen är avsedd att säkerställa förlängd frisättning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, sojaolja, jordnötsolja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Cortiment tabletter ska användas med försiktighet hos patienter med infektioner, hypertoni, diabetes mellitus, osteoporos, magsår, glaukom eller katarakter, eller med hereditet för diabetes, glaukom eller med något annat tillstånd där användning av kortikosteroider kan få oönskade effekter.

Synstörningar har rapporterats med systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synstörningar bör remiss till ögonläkare beaktas för utvärdering av möjliga orsaker som kan inkludera katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korionretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

Nedsatt leverfunktion kan påverka elimineringen av glukokortikoider, inklusive budesonid, och orsaka ökad systemisk exponering. Risken för eventuella biverkningar ska beaktas. Glaukom inkluderas i eventuella systemiska effekter.

När behandlingen ska avbrytas, kan det vara lämpligt att successivt minska dosen enligt behandlande läkares ordination.

Behandling med Cortiment tabletter leder till lägre systemiska steroidnivåer än konventionell oral glukokortikoidbehandling. Överföring från annan steroidbehandling till Cortiment kan leda till symtom relaterade till förändringen i systemiska steroidnivåer. Några patienter kan få ospecifika symtom såsom muskel- och ledsmärta under utsättningsfasen. En generellt otillräcklig kortikosteroid effekt bör misstänkas om symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar i sällsynta fall skulle förekomma.

Eftersom kortikosteroider är kända för att ha immunologiska effekter, reducerar samtidig administrering av Cortiment tabletter sannolikt immunsvaret på vacciner.

Samtidig administrering med ketokonazol eller andra potenta CYP3A-hämmare bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör perioden mellan behandlingarna vara så lång som möjligt och en minskning av Cortiment-dosen kan också övervägas, se även avsnitt 4.5. Efter rikligt intag av grapefruktjuice (som hämmar CYP3A4-aktiviteten främst i tarmslemhinnan) ökar den systemiska exponeringen för oralt budesonid till omkring det dubbla. I likhet med andra läkemedel som främst metaboliseras via CYP3A4 ska regelbundet intag av grapefrukt eller grapefruktjuice i samband med administrering av budesonid undvikas (andra juicer, såsom apelsinjuice eller äppeljuice, hämmar inte CYP3A4-aktiviteten). Se även avsnitt 4.5.

Cortiment tabletter innehåller lecitin (sojaolja). Detta läkemedel bör inte användas hos patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja.

Cortiment tabletter innehåller laktosmonohydrat och patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Följande varningar och försiktighetsåtgärder är generella för kortikosteroider:

- Binjurebarksuppression har observerats hos patienter som tidigare stått på systemiska kortikosteroider med högre systemisk effekt.
- Suppression av det inflammatoriska svaret och immunsystemet ökar mottagligheten för infektioner.
- Glukokortikoider kan orsaka hämning av hypotalamus-hypofys-binjure-axeln och minska stressreaktionen. När patienter genomgår operation eller utsätts för annan stress, rekommenderas kompletterande systemisk glukokortikoidbehandling.
- Vattkoppor och mässling kan få ett svårare förlopp hos patienter som behandlas med orala glukokortikoider. Särskild försiktighet ska iakttas för att undvika exponering hos patienter som inte har haft dessa sjukdomar tidigare. Om patienterna är infekterade eller misstänks vara infekterade, överväg reduktion eller avbrytande av glukokortikoidbehandling enligt behandlande läkares ordination.
- Systemiska effekter av steroider kan förekomma, särskilt då de förskrivs i höga doser och under längre perioder. Sådana effekter kan omfatta Cushings syndrom, binjuresuppression, tillväxthämning, minskad benmineralitet, katarakt, glaukom och i mycket sällsynta fall många olika psykiska/beteendemässiga effekter (se avsnitt 4.8).
- Särskild försiktighet krävs när man överväger användning av systemiska kortikosteroider hos patienter med befintliga eller tidigare svåra affektiva störningar hos dem själva eller hos deras släktingar i första ledet.
- Byte från glukokortikoidbehandling med systemisk effekt kan demaskera allergier såsom rinit och eksem som tidigare kontrollerades av det systemiska läkemedlet.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Budesonid metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Hämmare av detta enzym är t ex ketokonazol, itraconazol, HIV-proteashämmare (inklusive läkemedel som innehåller kobicistat) och grapefruktjuice. Samtidig behandling med CYP3A-hämmare förväntas flerfaldigt öka den systemiska exponeringen för budesonid samt risken för systemiska biverkningar, se avsnitt 4.4. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. Om behandlingarna kombineras bör perioden mellan doseringen av de kombinerade behandlingarna vara så lång som möjligt och en minskning av budesonid-dosen kan också övervägas. Det är inte sannolikt att budesonid hämmar andra läkemedels metabolism via CYP3A4, eftersom budesonid har låg affinitet för detta enzym.

Samtidig behandling med CYP3A4-inducerare såsom karbamazepin kan minska exponeringen av budesonid, vilket kan kräva en dosökning.

Kortikosteroidinteraktioner kan utgöra en signifikant risk för de patienter som behandlas med hjärtglykosider (ökad effekt på grund av reducerade kaliumnivåer) och diuretika (ökad eliminering av kalium).

Förhöjda plasmanivåer och förstärkta effekter av kortikosteroider har rapporterats hos kvinnor som även tar östrogener eller orala preventivmedel, men ingen sådan effekt har rapporterats med budesonid och samtidig intag av orala lågdospreventivmedel av kombinationstyp.

Även om det inte studerats, kan samtidig administrering av kolestyramin eller antacida minska upptaget av budesonid, i likhet med andra läkemedel. Därför bör dessa läkemedel inte tas samtidigt, utan med minst två timmars mellanrum.

Vid rekommenderade doser hade omeprazol inte någon effekt på farmakokinetiken för oralt budesonid, medan cimetidin hade en liten men kliniskt obetydlig effekt.

Eftersom binjurefunktionen kan undertryckas, kan ett ACTH-stimuleringstest för att diagnostisera hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Data från användning av inhalerat budesonid under ett mycket stort antal exponerade graviditeter tyder inte på skadliga effekter. Även om det inte finns några data från graviditetsutfallet efter oral administrering, är biotillgängligheten efter oral administrering låg. I djurstudier har kortikosteroider visat sig vara skadliga vid hög exponering (se avsnitt 5.3). Cortiment ska användas under graviditet endast då potentiella fördelar överväger risken för fostret.

##### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos ammande kvinnor med astma medför en försumbar systemisk exponering för budesonid hos det ammade barnet.

I en farmakokinetisk studie uppskattades den dagliga dosen till spädbarn till 0,3% av den dagliga dosen för modern för båda dosnivåerna, och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades till 1/600 av den koncentration som observerats i moderns plasma, förutsatt en fullständig oral biotillgänglighet hos spädbarnen.

Budesonid-koncentrationerna i barnens plasmaprover var alla lägre än den kvantitativa gränsen. Baserat på data från inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom terapeutiska dosintervall efter inhalation samt oral och rektal administrering, förväntas exponeringen vid terapeutiska budesonid doser hos det ammade barnet vara låg. Dessa data stödjer fortsatt användning av budesonid oralt och rektalt under amning.

##### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Cortiment på fertilitet hos människa. Det fanns inga effekter på fertiliteten hos råttor efter behandling med budesonid.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier av effekterna av Cortiment på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör man ta hänsyn till att tillfällig yrsel eller trötthet kan förkomma (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniska studier med Cortiment presenteras i tabell 1. Biverkningar rapporterade för den terapeutiska gruppen presenteras i tabell 2.

I kliniska studier i fas II och III var incidensen av biverkningar med Cortiment tabletter (vid rekommenderad dos 9 mg dagligen) jämförbar med placebo. De flesta biverkningar hade lindrig till måttlig intensitet och var inte allvarliga.

Rapporterade biverkningar listas enligt följande frekvensindelning: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1 Cortiment-relaterade biverkningar rapporterade i kliniska studier med mer än ett fall (N=255)**

MedDRA-klassificering av organsystem	Föredragen biverkningsterm	
	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Influensa
Blodet och lymfsystemet		Leukocytos
Psykiska störningar	Insomni	Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel
Magtarmkanalen	Illamående Smärta i övre delen av buken Utspänd buk Buksmärta Muntorrhet Dyspepsi	Flatulens
Hud och subkutan vävnad	Akne	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Ryggsmärta Muskelspasmer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Perifert ödem
Undersökningar	Sänkt kortisolnivå i blodet	

**Tabell 2 Biverkningar rapporterade för den terapeutiska gruppen (medel vid intestinala inflammationer, glukokortikoider för lokal behandling, budesonid)**

MedDRA-klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Cushing-liknande syndrom			Tillväxthämning hos barn*
Metabolism och nutrition	Hypokalemi			
Psykiska störningar	Beteendeförändringar som nervositet, sömnlöshet och humörsvängningar Depression	Psykomotorisk hyperaktivitet Oro	Aggression	
Centrala och perifera nervsystemet		Tremor		
Ögon			Katarakt inklusive subkapsulär katarakt Glaukom Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	
Hjärtat	Palpitationer			
Magtarmkanalen	Dyspepsi			
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner (urtikaria, exantem)		Ekkymos	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsstörningar			

\* Observera att Cortiment inte rekommenderas till barn (se avsnitt 4.2)

De flesta biverkningar som nämns i denna produktresumé kan också förväntas för andra behandlingar med glukokortikoider.

Biverkningar som är typiska för systemiska kortikosteroider (t ex Cushing-liknande syndrom och tillväxthämning) kan förekomma. Dessa biverkningar är beroende av dos, behandlingstid, samtidigt och tidigare intag av kortikosteroider och individuell känslighet.

#### Pediatrisk population

Inga data tillgängliga.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

På grund av den låga systemiska tillgängligheten för Cortiment tabletter, förväntas en akut överdosering, även vid mycket höga doser, inte leda till någon akut klinisk kris. I händelse av akut överdosering finns ingen specifik antidot mot budesonid. Behandlingen består av stödjande och symptomatisk terapi.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, Glukokortikoider för lokal behandling

ATC-kod: A07EA06

#### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för budesonid vid behandling av ulcerös eller mikroskopisk kolit är inte fullt klarlagd. Generellt sett hämmar budesonid många inflammatoriska förlopp, däribland cytokinproduktion, inflammatorisk cellaktivering och expression av adhesionsmolekyler på endotel- och epitelceller. Vid doser som är kliniskt ekvivalenta med prednisolon ger budesonid betydligt mindre hämning av hypotalamus-hypofys-binjure-axeln och har mindre inverkan på inflammatoriska markörer.

Data från kliniskt farmakologiska och farmakokinetiska studier indikerar att verkningsmekanismen hos Cortiment tabletter baseras på en lokal effekt i tarmen.

#### Farmakodynamiska effekter

MMX förlängda frisättningsteknik karakteriseras av en multimatrixstruktur täckt av en magsaftsresistent beläggning som löses upp i tarmvätskor med ett pH som är högre än 7. Det magsaftsresistenta skiktet skyddar beredningsformen under transporten genom magsäcken, duodenum och till den nedre delen av tarmen. När det skyddande skiktet lösts upp kommer tarmvätskan sedan i kontakt med de hydrofila matrixpolymererna som börjar svälla tills en viskös gelmatrix har bildats. Vätskan som tränger in i gelmatrixen löser upp den aktiva substansen i den lipofila matrixen. Budesonid frisätts därefter i tarmkanalen i en kontrollerad hastighet genom hela kolon.

Budesonid är en glukokortikoid som används vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. Det har en lokal antiinflammatorisk effekt, men sänker inte kortisolnivåerna lika mycket som systemiska glukokortikoider.

## Klinisk effekt och säkerhet

### Ulcerös kolit

Två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III-studier har utförts. I dessa studier inkluderades 1022 vuxna patienter med lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit. Tvåhundrafemtiofem (255) patienter behandlades med en Cortiment 9 mg tablett dagligen under 8 veckors tid. De patienter som inkluderades i studien hade antingen inte tidigare behandlats med Cortiment (42% ITT) eller hade genomgått misslyckad behandling med 5-ASA (58% ITT). I båda studierna inkluderades jämförelseläkemedlen mesalazin (Asacol) respektive budesonid (Entocort) för att visa analyskänslighet. Den definition av remission som användes i båda studierna var en UCDAI-poäng på  $\leq 1$ , med 0 poäng för rektal blödning och avföringsfrekvens, normal slemhinna (ingen sprödhet) och  $\geq 1$  poängs reduktion av endoskopipoäng.

Effekt av Cortiment 9 mg tablett på primärt resultatmått:

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

I båda studierna uppnåddes statistiskt signifikant skillnad för Cortiment 9 mg jämfört med placebo, skillnaden var 10,4% respektive 12,9%.

5-ASA är standard vid behandling av lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit. En direkt jämförelse av Cortiment mot 5-ASA är inte tillgänglig. Av denna anledning måste det terapeutiska arbetet etableras. Några patienter kan komma att ha fördel av initial behandling med Cortiment.

Belägg för indikationen mikroskopisk kolit (kollagen kolit och lymfocytär kolit) presenteras nedan. Belägget kommer från studier på budesonidprodukten Entocort. Den systemiska tillgängligheten för denna produkt liknar den för budesonidprodukten Cortiment (se avsnitt 5.2).

### Kollagen kolit:

I två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade induktionsstudier med sex respektive åtta veckors behandlingstid undersöktes den kliniska och histologiska effekten av budesonid 9 mg/dag vid behandling av kollagen kolit. I den första studien randomiserades 23 patienter till budesonid 9 mg/dag och 22 patienter till placebo under 6 veckor. Den kliniska remissionsfrekvensen var signifikant högre ( $p < 0,001$ ) i budesonidgruppen jämfört med placebogruppen, 86,9 % respektive 13,6 %. Histologisk förbättring observerades hos 14 patienter i budesonidgruppen (60,9 %) och hos en patient i placebogruppen (4,5 %;  $p < 0,001$ ). I den andra studien randomiserades 10 patienter till budesonid under 8 veckor (9 mg/dag i 4 veckor, 6 mg/dag i 2 veckor och 3 mg/dag 2 veckor) och tio till placebo. Alla 10 patienter som fick budesonid svarade kliniskt jämfört med två i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Två öppna studier (induktionsfasen av randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade underhållsstudier) undersökte effekten av budesonid 9 mg/dag under 6 veckor. I den första studien uppnådde 46 patienter (96 %) klinisk remission inom 2-30 dagar (medelvärde 6,4), med markant förbättring i avföringskonsistens. I den andra studien var 34 patienter (81 %), av de 42 patienter som påbörjade studien, i klinisk remission (genomsnittlig avföringsfrekvens tre eller färre per dag) vid vecka 6.

### Lymfocytär kolit:

Belägget för denna indikation är begränsat. En randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie genomfördes hos 15 patienter med lymfocytär kolit. Elva försökspersoner behandlades med budesonid 9 mg/dag och fyra patienter fick placebo under 8 veckor. Ett kliniskt svar (definierat som minst 50 % förbättring i frekvensen tarmtömningar) sågs i 25 % av placebogruppen jämfört med 91 % i budesonidgruppen ( $p = 0,03$ ).

### Pediatrik population

Cortiment har inte studerats i den pediatrika populationen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oral dosering av ren, mikroniserad substans förefaller absorptionen vara fullständig. En stor andel av oformulerade läkemedlet absorberas i ileum och colon ascendens.

Budesonids systemiska biotillgänglighet efter en engåsadministrering av Cortiment tabletter hos friska försökspersoner jämfördes med den för Entocort och visade sig vara i jämförbar, omkring 10%, beroende på första-passagemetabolism i levern. Budesonids maximala plasmakoncentrationer är ungefär 1,3-1,8 ng/ml 13-14 timmar efter administrering. Administrering av Cortiment tabletter tillsammans med mat hade ingen kliniskt relevant effekt på absorptionen. Det har visats att det inte finns någon risk för läkemedelsackumulering vid upprepad dosering.

### Distribution

Budesonid har hög distributionsvolym (omkring 3 l/kg). Proteinbindningen i plasma är i genomsnitt 85-90%.

### Metabolism

Budesonid genomgår omfattande metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikoidaktivitet. Glukokortikoidaktiviteten hos de huvudsakliga metaboliterna, 6 $\beta$ -hydroxibudesonid och 16 $\alpha$ -hydroxiprednisolon, är mindre än 1% av den hos budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A (en subfamilj av cytokrom P450).

### Eliminering

Budesonids elimineringshastighet begränsas av absorptionen. Budesonid har hög systemisk clearance (omkring 1,2 l/min).

### Pediatrik population

Det saknas data eller erfarenhet rörande farmakokinetiken för Cortiment tabletter i den pediatrika populationen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

En preklinisk toxikologisk och toxikokinetisk överbryggande studie som jämförde Cortiment tabletter med en befintlig budesonidformulering med fördröjd frisättning (Entocort<sup>®</sup> EC 3 mg kapslar, AstraZeneca) hos cynomolgusapor har bekräftat att Cortiment tabletter ger en fördröjd maximal exponering och minskad total exponering jämfört med den befintliga formuleringen av budesonid, samtidigt som en identisk toxikologisk profil upprätthålls.

Prekliniska data har visat att budesonid har mindre uttalade eller likartade effekter som andra glukokortikoider (såsom viktökning, atrofi hos binjurar och tymus, samt effekter på leukocytantalet). Liksom med andra glukokortikoider, och beroende på dos och duration samt sjukdom, kan dessa steroideffekter även vara relevanta för människa.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. Hos dräktiga råttor och kaniner har budesonid, liksom andra glukokortikoider, visat sig orsaka fosterdöd och missbildningar (mindre kullstorlek, intrauterin tillväxthämning hos foster och skelettmissbildningar). Vissa glukokortikoider har

rapporterats ge gomsplatt hos djur. Dessa fynds relevans för människa har ännu inte fastställts (se även avsnitt 4.6).

Budesonid hade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro*- och *in vivo*-tester. En svag ökning av antalet basofila leverfoci observerades i långtidsstudier på råttor med budesonid, och en ökad incidens av primära hepatocellulära neoplasmer, astrocytom (hos hanråttor) och mammatumörer (hos honråttor) observerades i karcinogenitetsstudier. Dessa tumörer orsakas sannolikt av den specifika steroidreceptoreffekten, ökad metabolisk belastning och anabola effekter på levern, effekter som också är kända från andra glukokortikoider i råttstudier och därför är en klasseffekt hos dessa arter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Stearinsyra (E570)

Lecitin (soja) (E322)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Laktosmonohydrat

Kolloidal hydratiserad kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

#### *Filmdragering*

Metakrylsyra-metylmetakrylat-sampolymer (1:1)

Metakrylsyra-metylmetakrylat-sampolymer (1:2)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Trietylcitrat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i blisterförpackningar av polyamid/aluminium/PVC-folie med tryckfolie av aluminium, vilka ligger i en kartong.

Förpackningarna innehåller 20, 30, 50, 60 eller 80 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ferring Lääkkeet Oy  
PB 23  
02241 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32227

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

12.12.2014 / 28.2.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2.9.2020