

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cortiment 9 mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο περιέχει 9 mg βουδεσονίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Λακτόζη μονοϋδρική 50 mg
Περιέχει λεκιθίνη, που προέρχεται από σογιέλαιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, γαστροανθεκτικό δισκίο, διαμέτρου περίπου 9,5 mm, πάχους περίπου 4,7 mm, με χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «MX9».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cortiment ενδείκνυται σε ενήλικες για την επίτευξη της ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας ενεργό ελκώδη κολίτιδα, στις περιπτώσεις που η θεραπεία με 5-ASA δεν είναι επαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση για την επίτευξη της ύφεσης είναι ένα δισκίο 9 mg το πρωί, για διάστημα έως και 8 εβδομάδες.

Όταν διακόπτεται η θεραπεία, μπορεί να είναι χρήσιμο να μειωθεί σταδιακά η δόση (για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων Cortiment σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, συνεπώς η χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν συνιστάται μέχρι να γίνουν διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, η εμπειρία από τη χρήση του Cortiment σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένη.

Πληθυσμός με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το Cortiment 9 mg δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία, συνεπώς το προϊόν πρέπει να χορηγείται και να παρακολουθείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Ένα δισκίο Cortiment 9 mg λαμβάνεται από στόματος το πρωί, με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται με ένα ποτήρι νερό και δεν πρέπει να σπάζεται, να θρυμματίζεται ή να μασιέται καθώς η επικάλυψη λεπτού υμενίου έχει σκοπό να διασφαλίσει παρατεταμένη αποδέσμευση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στο σογιέλαιο, στο φυσιτικό έλαιο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα δισκία Cortiment πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με λοιμώξεις, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, γλαύκωμα ή καταρράκτη ή με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη ή γλαυκώματος ή με οποιαδήποτε άλλη κατάσταση στην οποία η χρήση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των γλυκοκορτικοειδών συμπεριλαμβανομένης της βουδεσονίδης, προκαλώντας υψηλότερη συστηματική έκθεση. Απαιτείται προσοχή για πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ενδεχόμενες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν το γλαύκωμα.

Όταν πρόκειται να διακοπεί η θεραπεία, μπορεί να είναι χρήσιμο να μειωθεί σταδιακά η δόση κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Η θεραπεία με δισκία Cortiment επιφέρει χαμηλότερα επίπεδα στεροειδών στη συστηματική κυκλοφορία από ότι η συμβατική από στόματος θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Η μετάβαση ασθενών από αγωγή με άλλα στεροειδή μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που σχετίζονται με την τροποποίηση των συστηματικών επιπέδων του στεροειδούς. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αισθανθούν ακαθόριστη αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της φάσης απόσυρσης, π.χ. άλγος στους μύες και στους συνδέσμους. Εάν σε σπάνιες περιπτώσεις, εμφανιστούν συμπτώματα όπως κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο γενικευμένης ανεπάρκειας κορτικοστεροειδών. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι μερικές φορές απαραίτητη η προσωρινή αύξηση της δόσης των συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Καθώς τα κορτικοστεροειδή είναι γνωστό ότι έχουν ανοσολογικές επιδράσεις η συγχορήγηση των δισκίων Cortiment είναι πιθανό να μειώσει την ανοσολογική ανταπόκριση στα εμβόλια.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης ή άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, το χρονικό διάστημα μεταξύ των θεραπειών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο και πρέπει να εξεταστεί επίσης το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Cortiment (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Μετά από λήψη σημαντικής ποσότητας χυμού γκρέιπφρουτ

(που αναστέλλει τη δραστηριότητα του CYP3A4 κυρίως στον εντερικό βλεννογόνο), η συστηματική έκθεση στην από στόματος βουδεσονίδη αυξήθηκε περίπου στο διπλάσιο. Όπως με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, η συστηματική κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ ταυτόχρονα με τη χορήγηση βουδεσονίδης πρέπει να αποφεύγεται (άλλοι χυμοί όπως χυμός πορτοκαλιού ή μήλου δεν αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4). Βλ. επίσης παράγραφο 4.5.

Τα δισκία Cortiment περιέχουν λεκιθίνη (σογιέλαιο). Εάν ο ασθενής έχει υπερευαισθησία στα φιστίκια ή στη σόγια, το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Τα δισκία Cortiment περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη και δεν πρέπει να λαμβάνονται από ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις έχουν γενικά ταυτοποιηθεί για τα κορτικοστεροειδή:

- Επινεφριδιακή καταστολή έχει παρατηρηθεί όταν ασθενείς μεταβαίνουν από συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή με υψηλότερη συστηματική επίδραση.
- Η καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης και του ανοσοποιητικού συστήματος αυξάνει την επιρρέπεια σε λοιμώξεις.
- Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) και να μειώσουν την ανταπόκριση στο στρες. Όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή σε άλλες μορφές στρες, συνιστάται συμπληρωματική συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή.
- Η ανεμοβλογιά και η ιλαρά μπορεί να ακολουθήσουν μία πιο σοβαρή πορεία σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος γλυκοκορτικοειδή. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται ώστε να αποφεύγεται η έκθεση σε ασθενείς που δεν έχουν προσβληθεί στο παρελθόν από αυτές τις ασθένειες. Εάν οι ασθενείς μολυνθούν ή υπάρχει υποψία ότι μολύνθηκαν, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο της μείωσης ή της διακοπής της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.
- Συστηματικές επιδράσεις των στεροειδών μπορεί να εμφανιστούν, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται σε υψηλές δόσεις και για παρατεταμένες περιόδους. Οι επιδράσεις αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης, μειωμένη οστική πυκνότητα, καταρράκτη, γλαύκωμα και πολύ σπάνια ένα μεγάλο εύρος ψυχιατρικών/συμπεριφορικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8).
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν εξετάζεται η χρήση συστηματικώς χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς που παρουσιάζουν επί του παρόντος ή έχουν ιστορικό σοβαρών συναισθηματικών διαταραχών, είτε οι ίδιοι είτε οποιοσδήποτε συγγενής πρώτου βαθμού. Η αντικατάσταση των κορτικοστεροειδών υψηλής συστηματικής επίδρασης ορισμένες φορές αποκαλύπτει αλλεργίες, π.χ. ρινίτιδα και έκζεμα οι οποίες ήταν προηγουμένως υπό έλεγχο με το συστηματικό φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η βουδεσονίδη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4). Αναστολείς αυτού του ενζύμου είναι π.χ. η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, οι αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη) και ο χυμός γκρέιπφρουτ. Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A αναμένεται να αυξήσει κατά αρκετές φορές τη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδη και τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Εάν συνδυάζονται θεραπείες, η χρονική περίοδος μεταξύ της χορήγησης των συνδυασμένων θεραπειών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο μεγάλη και μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουδεσονίδης. Η βουδεσονίδη είναι απίθανο να αναστείλει άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4, καθώς η βουδεσονίδη έχει χαμηλή συγγένεια με το ένζυμο.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με επαγωγείς του CYP3A4 όπως η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει την έκθεση στη βουδεσονίδη, γεγονός το οποίο μπορεί να απαιτήσει αύξηση της δόσης.

Οι αλληλεπιδράσεις των κορτικοστεροειδών που μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικό κίνδυνο σε επιλεγμένους ασθενείς είναι εκείνες με τις καρδιακές γλυκοσίδες (αυξημένη επίδραση λόγω μειωμένων επιπέδων καλίου) και τα διουρητικά (αυξημένη αποβολή καλίου).

Αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και αυξημένες επιδράσεις των κορτικοστεροειδών έχουν παρατηρηθεί σε γυναίκες που λάμβαναν επίσης θεραπεία με οιστρογόνα και στεροειδή αντισυλληπτικά, αλλά δεν έχει παρατηρηθεί τέτοια επίδραση με τη βουδεσονίδη και την ταυτόχρονη λήψη αντισυλληπτικών συνδυασμού χαμηλών δόσεων που χορηγούνται από στόματος.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης ή αντιόξινων μπορεί να μειώσει την πρόσληψη της βουδεσονίδης, όπως συμβαίνει με άλλα φάρμακα. Συνεπώς αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, αλλά με χρονική διαφορά τουλάχιστον δύο ωρών.

Στις συνιστώμενες δόσεις, η ομεπραζόλη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της από στόματος βουδεσονίδης, ενώ η σιμετιδίνη έχει μικρή αλλά κλινικά ασήμαντη επίδραση.

Επειδή η λειτουργία των επινεφριδίων μπορεί να κατασταλεί, μια δοκιμασία διέγερσης με ACTH για τη διάγνωση υποφυσιακής ανεπάρκειας ενδεχομένως να επιδείξει ψευδή αποτελέσματα (χαμηλές τιμές).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένα από τη χρήση εισπνεόμενης βουδεσονίδης σε ένα πολύ μεγάλο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δεν υπέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα για εκβάσεις κυήσεων μετά τη χορήγηση από στόματος, η βιοδιαθεσιμότητα μετά τη χορήγηση από στόματος είναι χαμηλή. Σε πειράματα σε ζώα, σε υψηλές εκθέσεις, τα κορτικοστεροειδή έχουν αποδειχθεί επιβλαβή (βλ. παράγραφο 5.3). Το Cortiment πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος αιτιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η βουδεσονίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Θεραπεία συντήρησης με εισπνεόμενη βουδεσονίδη (200 ή 400 μικρογραμμάρια δύο φορές ημερησίως) σε ασθματικές γυναίκες που θηλάζουν έχει ως αποτέλεσμα αμελητέα συστηματική έκθεση των θηλάζοντων βρεφών στη βουδεσονίδη.

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής η εκτιμώμενη ημερήσια δόση για τα βρέφη ήταν 0,3% της ημερήσιας δόσης για τη μητέρα και για τα δύο επίπεδα δόσης, και η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα των βρεφών υπολογίστηκε στο 1/6000 της συγκέντρωσης που παρατηρήθηκε στο μητρικό πλάσμα, με την παραδοχή πλήρους βιοδιαθεσιμότητας στα βρέφη μετά την από στόματος χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις βουδεσονίδης σε δείγματα πλάσματος βρεφών ήταν όλες μικρότερες από το όριο ποσοτικοποίησης. Βάσει των δεδομένων από την εισπνεόμενη βουδεσονίδα και του γεγονότος ότι η βουδεσονίδα παρουσιάζει ιδιότητες γραμμικής ΦΚ εντός των διαστημάτων θεραπευτικής δοσολογίας μετά από χορηγήσεις δια εισπνοής, από στόματος και από το ορθό, σε θεραπευτικές δόσεις βουδεσονίδης, η έκθεση στο θηλάζον παιδί αναμένεται να είναι χαμηλή. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη συνεχή χρήση βουδεσονίδης, με από στόματος και από το ορθό χορηγήσεις, κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του Cortiment στη γονιμότητα σε ανθρώπους. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους μετά από θεραπεία με βουδεσονίδα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του Cortiment στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή τη χρήση μηχανημάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με το Cortiment παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν για τη θεραπευτική κατηγορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Στις κλινικές δοκιμές φάσης II και III, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών για τα δισκία Cortiment, στη συνιστώμενη δόση των 9 mg/ημέρα, ήταν συγκρίσιμη με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και δεν ήταν σοβαρές ως προς τη φύση τους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν καταγράφονται σύμφωνα με την ακόλουθη συχνότητα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σχετιζόμενες με το Cortiment που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με περισσότερα από 1 περιστατικά (N=255)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Προτιμώμενος Όρος Ανεπιθύμητης Ενέργειας Φαρμάκου	
	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γρίπη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοκυττάρωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Μεταβολή διάθεσης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Διάταση κοιλίας Κοιλιακό άλγος Ξηροστομία Δυσπεψία	Μετεωρισμός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	Οσφυαλγία Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση κορτιζόλης αίματος	

Πίνακας 2 Συμβάντα που αναφέρθηκαν για τη θεραπευτική κατηγορία (αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που δρουν στο έντερο, τοπικώς δρώντα κορτικοστεροειδή, βουδεσονίδη)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το σύνδρομο Cushing			Καθυστερημένη ανάπτυξη παιδιού*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συμπεριφορικές μεταβολές όπως νευρική, αϋπνία και διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης Κατάθλιψη	Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα Άγχος	Επιθετικότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Τρόμος		
Οφθαλμικές διαταραχές			Καταρράκτης περιλαμβανομένου του υποκάψιου καταρράκτη Γλαύκωμα	

			Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)	
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσπεψία			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση, εξάνθημα)		Εκχύμωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές κράμπες			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχές εμμήνου ρύσης			

* Όπως σημειώσατε ότι το Cortiment δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά (βλ. 4.2)

Τα περισσότερα εκ των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται σε αυτή την ΠΧΠ μπορούν επίσης να αναμένονται και με άλλες θεραπείες με γλυκοκορτικοειδή.

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι τυπικές των συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το σύνδρομο Cushing και καθυστερημένη ανάπτυξη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξαρτώμενες της δόσης, του χρόνου θεραπείας, της ταυτόχρονης και της προγενέστερης λήψης κορτικοστεροειδούς και της εξατομικευμένης ευαισθησίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Λόγω της χαμηλής συστηματικής διαθεσιμότητας των δισκίων Cortiment, η οξεία υπερδοσολογία ακόμα και σε πολύ υψηλές δόσεις δεν αναμένεται να οδηγήσει σε οξεία κλινική κρίση. Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η αγωγή αποτελείται από υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που δρουν στο έντερο, τοπικώς δρώντα κορτικοστεροειδή, κωδικός ATC: A07E A06

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της βουδεσονίδης στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Γενικά, η βουδεσονίδα αναστέλλει πολλές φλεγμονώδεις διαδικασίες συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής κυτοκίνης, της ενεργοποίησης των φλεγμονωδών κυττάρων και της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά και τα επιθηλιακά κύτταρα. Σε δόσεις κλινικά ισοδύναμες με της πρεδνιζολόνης, η βουδεσονίδα προκαλεί σημαντικά μικρότερη καταστολή του άξονα ΥΥΕ και έχει χαμηλότερη επίδραση στους δείκτες της φλεγμονής.

Τα δεδομένα από κλινικές φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο τρόπος δράσης των δισκίων Cortiment βασίζεται σε τοπική δράση στο έντερο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τεχνολογία παρατεταμένης αποδέσμευσης MMX χαρακτηρίζεται από μία δομή πολλαπλών πλεγμάτων που καλύπτονται από γαστροανθεκτική επικάλυψη η οποία διαλύεται στα εντερικά υγρά που έχουν pH μεγαλύτερο του 7.

Όταν χορηγηθεί η δοσολογική μορφή, το γαστροανθεκτικό στρώμα προστατεύει τη δοσολογική μορφή κατά τη διάρκεια της διάβασης από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο μέχρι το κατώτερο τμήμα του εντέρου. Όταν χαθεί το προστατευτικό στρώμα, το εντερικό υγρό έρχεται τότε σε επαφή με τα πολυμερή του υδρόφιλου πλέγματος, τα οποία αρχίζουν να διογκώνονται μέχρι να σχηματιστεί ένα πλέγμα ιξώδους γέλης. Ο διαλύτης που διαπερνά το πλέγμα της γέλης διαλύει τη δραστική ουσία από τα λιπόφιλα πλέγματα. Στη συνέχεια η βουδεσονίδα αποδεσμεύεται στην εντερική οδό με ελεγχόμενο ρυθμό κατά μήκος του παχέος εντέρου.

Η βουδεσονίδα είναι ένα γλυκοκορτικοειδές που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου. Έχει τοπική αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά δε μειώνει τα επίπεδα της κορτιζόλης στην ίδια έκταση όπως τα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Δύο τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές φάσης III στις οποίες συμμετείχαν 1022 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργά ελκώδη κολίτιδα έχουν πραγματοποιηθεί σε ενήλικες ασθενείς. Διακόσιοι πενήντα πέντε (255) ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες με Cortiment 9 mg ημερησίως. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είτε δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (42% του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία, ITT) ή είχαν αποτύχει με θεραπεία με 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (58% του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία, ITT). Και στις δύο μελέτες υπήρξε σκέλος αναφοράς, μεσαλαζίνη (Asacol) και βουδεσονίδα (Entocort), αντίστοιχα ώστε να αποδεικνύεται η ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού. Ο ορισμός για την ύφεση που εφαρμόστηκε και στις δύο μελέτες ήταν η

βαθμολογία UCDAI ≤ 1 , με βαθμολογία 0 για αιμορραγία από το ορθό και συχνότητα κενώσεων, φυσιολογικό βλεννογόνο (χωρίς ευθρυπτότητα) και μείωση ≥ 1 βαθμό στην ενδοσκοπική βαθμολογία.

Δράση των δισκίων Cortiment 9 mg στο Πρωτεύον Τελικό Σημείο:

Μελέτη	Δισκίο Cortiment 9 mg Υφεση %	Εικονικό φάρμακο Υφεση %	P=
Μελέτη CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Μελέτη CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Στατιστικώς σημαντική διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου επιτεύχθηκε για το Cortiment 9 mg και στις δύο μελέτες και η διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 10,4% και 12,9% αντίστοιχα.

Το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ αποτελεί την Καθιερωμένη Θεραπεία για τη ήπια έως μέτριας βαρύτητας νόσο. Αποτελέσματα άμεσης σύγκρισης Cortiment και 5-αμινοσαλικυλικού οξέος δεν είναι διαθέσιμα. Ως εκ τούτου, απομένει να καθορισθεί η θέση του μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την εξαρχής θεραπεία με Cortiment.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Cortiment δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση απλής μικροκονιοποιημένης ουσίας, η απορρόφηση φαίνεται να είναι πλήρης. Ένα μεγάλο ποσοστό του μη διαμορφωμένου σε τελικό φαρμακευτικό προϊόν φαρμάκου απορροφάται από τον ειλέο και το ανιόν κόλον.

Η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά από εφάπαξ χορήγηση δισκίων Cortiment σε υγιείς εθελοντές συγκρίθηκε με εκείνη του Entocort και το αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο, περίπου 10%, λόγω του μεταβολισμού πρώτης διόδου από το ήπαρ. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βουδεσονίδης στο πλάσμα είναι περίπου 1,3-1,8 ng/ml στις 13-14 ώρες μετά τη χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση των δισκίων Cortiment με τροφή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην απορρόφηση. Έχει καταδειχθεί ότι δεν υπάρχει πιθανότητα συσσώρευσης του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων.

Κατανομή

Η βουδεσονίδα έχει υψηλό όγκο κατανομής (περίπου 3 L/kg). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι κατά μέσο όρο 85–90%.

Βιομετασχηματισμός

Η βουδεσονίδα υπόκειται σε εκτεταμένο βιομετασχηματισμό στο ήπαρ σε μεταβολίτες με χαμηλή γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα. Η γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα των κύριων μεταβολιτών, της 6β-υδροξυβουδεσονίδης και της 16α-υδροξυ-πρεδνιζολόνης, είναι λιγότερη από το 1% της δραστηριότητας της βουδεσονίδης. Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP3A, μία υποοικογένεια του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Ο ρυθμός αποβολής της βουδεσονίδης περιορίζεται από την απορρόφηση. Η βουδεσονίδη έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 L/min).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ή εμπειρία σχετικά με τη φαρμακοκινητική των δισκίων Cortiment στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μία προκλινική τοξικολογική και τοξικοκινητική μελέτη γεφύρωσης (bridging study), που συνέκρινε τα δισκία Cortiment με μία υπάρχουσα μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης βουδεσονίδης (Entocort® EC 3 mg καψάκια, AstraZeneca) σε πιθήκους cynomolgus επιβεβαίωσε ότι τα δισκία Cortiment οδηγούν σε καθυστερημένη μέγιστη έκθεση και μειωμένη συνολική έκθεση σε σύγκριση με την υπάρχουσα μορφή της βουδεσονίδης, ενώ διατηρούν ένα πανομοιότυπο τοξικολογικό προφίλ.

Τα προκλινικά δεδομένα έχουν καταδείξει ότι η βουδεσονίδη προκαλεί επιδράσεις λιγότερο σοβαρές ή παρόμοιες με άλλα γλυκοκορτικοειδή, όπως αύξηση βάρους, ατροφία των επινεφριδίων και του θύμου αδένου και επιδράσεις στον αριθμό των λευκοκυττάρων. Όπως και με άλλα γλυκοκορτικοειδή, και ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια και τις νόσους που εμπλέκονται, αυτές οι επιδράσεις των στεροειδών μπορεί να είναι επίσης σχετικές για τους ανθρώπους.

Η βουδεσονίδη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρουραίους. Σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια, η βουδεσονίδη, όπως και τα άλλα γλυκοκορτικοστεροειδή, έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί εμβρυϊκό θάνατο και ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου (νεογνά μικρότερου σωματικού μεγέθους, καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη εμβρύου και σκελετικές ανωμαλίες). Ορισμένα γλυκοκορτικοειδή έχει αναφερθεί ότι προκαλούν λυκόστομα σε ζώα. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. επίσης παράγραφο 4.6).

Η βουδεσονίδη δεν είχε μεταλλαξιγόνες επιδράσεις σε έναν αριθμό ελέγχων *in vitro* και *in vivo*. Σε χρόνιες μελέτες σε αρουραίους με βουδεσονίδη παρατηρήθηκε ένας ελαφρά αυξημένος αριθμός βασεόφιλων ηπατικών εστιών, και σε μελέτες καρκινογένεσης αυξημένη επίπτωση πρωτογενών ηπατοκυτταρικών νεοπλασμάτων, αστροκυττωμάτων (σε αρσενικούς αρουραίους) και όγκων του μαζικού αδένου (σε θηλυκούς αρουραίους). Αυτοί οι όγκοι πιθανώς να οφείλονται στην ειδική δράση επί των στεροειδών υποδοχέων, στο αυξημένο μεταβολικό φορτίο και στις αναβολικές επιδράσεις στο ήπαρ, επιδράσεις που είναι επίσης γνωστές από μελέτες σε αρουραίους με άλλα γλυκοκορτικοστεροειδή και κατά συνέπεια αποτελούν επιδράσεις της κατηγορίας των γλυκοκορτικοειδών σε αυτό το είδος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Στεατικό οξύ (E570)

Λεκιθίνη (σόγιας) (E322)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Λακτόζη μονοϋδρική

Διοξειδίο πυριτίου, ένυδρο κolloειδές (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου δισκίων

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1)

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:2)

Τάλκης (E553b)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Κιτρικός τριαιθυλεστέρας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε συσκευασίες κυψέλης από φύλλο πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC με φύλλο αλουμινίου από το οποίο αποσπώνται με πίεση τα δισκία, που περιέχονται σε χάρτινο κουτί.

Οι συσκευασίες περιέχουν 10, 20, 30, 50, 60 ή 80 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FERRING ΕΛΛΑΣ ΜΕΠΕ

Γκύζη 3

151 25 Μαρούσι

Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 68 43 449

Φαξ: +30 210 68 44 721

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 84681/1-12-2015

Κύπρος: 022367

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Ελλάδα: 1 Δεκεμβρίου 2015

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Κύπρο: 17 Οκτωβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Ελλάδα:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Κύπρο:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ