

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 9 mg budesonid içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 50 mg
Soya yağından türetilmiş lesitin bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz ile kırık beyaz arası renkte, yaklaşık 9,5 mm çapında ve 4,7 mm kalınlıkta, bir yüzünde "MX9" oyulmuş yuvarlak, bikonveks, film-kaplı, gastro-dirençli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CORTIMENT[®]MMX[®], 5-ASA tedavisinin yetersiz olduğu hafif ilâ orta düzeyde aktif ülseratif koliti (UC) olan yetişkin hastalarda remisyonun indüksiyonunda ve aktif mikroskopik koliti (MC) olan hastalarda remisyonun indüksiyonunda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Ülseratif kolit ve mikroskopik kolit

Remisyon indüksiyonu için önerilen günlük doz, 8 hafta süreyle sabahları 9 mg'lık bir tablettir. Tedavi bırakılacağı zaman dozu yavaş yavaş azaltmak faydalı olabilir (tedaviyi bırakma hakkında daha fazla ayrıntı için, bakınız bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Bir CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg tablet, sabahları yiyeceklerle birlikte ya da yiyecek olmadan ağızdan alınır. Tablet bir bardak suyla birlikte yutulmalı ve film kaplama uzatılmış salım sağlamayı hedeflediğinden dolayı tablet kırılmamalı, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, renal yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir, bu nedenle bu hastalarda ürünün uygulanması ve izlenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, hepatik yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir, bu nedenle bu hastalarda ürünün uygulanması ve izlenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

CORTIMENT[®]MMX[®] tabletlerin 0-18 yaş arası çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir, dolayısıyla daha fazla veri elde edilene kadar pediyatrik popülasyonda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlama önerilmemektedir. Ancak CORTIMENT[®]MMX[®]'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde, soya yağı, yerfıstığı yağı ya da bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı hipersensitivite.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CORTIMENT[®]MMX[®] uzatılmış salımlı tablet, enfeksiyonlar, hipertansiyon, Diabetes mellitus, osteoporoz, peptik ülser, glokom veya kataraktı olan ya da ailesinde diyabet veya glokom öyküsü bulunan ya da glukokortikoidlerin kullanımının istenmeyen etkilere yol açabileceği başka herhangi bir hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında görsel rahatsızlık bildirilebilir. Eğer hasta, görme bulanıklığı veya diğer görme rahatsızlıkları gibi belirtiler gösterirse, sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı sonrasında bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz koriyoretinopati (CSCR) dahil muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Karaciğer fonksiyonunda azalma, budesonid dahil glukokortikoidlerin eliminasyonunu etkileyerek daha yüksek sistemik maruziyete neden olabilir. Olası sistemik yan etkilere karşı dikkatli olunuz. Potansiyel sistemik etkiler arasında glokom bulunur.

Tedaviyi kesmek istediğinizde, tedaviyi yürüten doktorun takdirine göre dozu yavaş yavaş azaltmak faydalı olabilir.

CORTIMENT[®]MMX[®] uzatılmış salımlı tablet ile tedavi sonucunda, geleneksel oral glukokortikoid tedavisinden daha düşük sistemik steroid seviyeleri elde edilir. Başka bir steroid tedavisinden bu tedaviye geçmek, sistemik steroid seviyelerindeki değişikliklerle ilgili semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bazı hastalar ilacın kesilmesi aşamasında spesifik olmayan rahatsızlıklar, örneğin kaslarda ve eklemlerde ağrı hissedebilirler. Nadir olarak yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi semptomlar görülürse, genel bir yetersiz kortikosteroid etkisinden şüphelenilmelidir. Bu vakalarda, bazen sistemik kortikosteroidlerin dozunda geçici bir artış gereklidir.

Kortikosteroidlerin immünolojik etkilerinin olduğu bilindiğinden dolayı, CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin birlikte uygulanması aşılarla bağışıklığı azaltabilir.

Ketokonazol veya başka potent CYP3A4 inhibitörlerin eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu mümkün değilse, tedaviler arasındaki süre mümkün olduğunca uzun olmalı ve CORTIMENT[®]MMX[®] dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5). Önemli düzeyde greyfurt suyu (ağırlıklı olarak intestinal mukozada CYP3A aktivitesini inhibe eder) alımından sonra, oral budesonid için sistemik maruziyet yaklaşık iki kat artış göstermiştir. Esas olarak CYP3A aracılığıyla metabolize edilen başka ilaçlarda olduğu gibi, budesonid kullanımıyla eşzamanlı olarak düzenli greyfurt meyvesi ya da greyfurt suyu alımından kaçınılmalıdır (portakal suyu veya elma suyu gibi diğer meyve suları CYP3A aktivitesini inhibe etmez) (bkz. bölüm 4.5).

CORTIMENT[®]MMX[®] tablet lesitin (soya yağı) içerir. Hastanın yerfıstığı veya soyaya karşı hipersensitivitesi varsa, bu ilaç kullanılmamalıdır.

CORTIMENT[®]MMX[®] tabletleri laktoz monohidrat içerir ve galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar tarafından alınmamalıdır.

Aşağıda kortikosteroidler için genel olarak tanımlanan uyarı ve önlemler verilmiştir:

- Hastalar daha yüksek sistemik etkisi olan bir sistemik kortikosteroid tedavisinden transfer edildiğinde, adrenokortikal supresyon gözlenmiştir.
- İnflamatuvar cevap ve bağışıklık sisteminin supresyonu, enfeksiyonlara duyarlılığı artırır.
- Kortikosteroidler, HPA ekseninin supresyonuna neden olabilir ve stres cevabını azaltabilir. Hastaların ameliyata girdiği veya başka streslere maruz kaldığı durumlarda, ek sistemik kortikosteroid tedavisi önerilir.
- Oral glukokortikoid alan hastalarda, suçiçeği ve kızamık daha ciddi bir seyir izleyebilir. Bu hastalıkları daha önce geçirmemiş hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Hastalar enfekte olursa veya enfekte olduklarından şüphelenilirse, tedaviyi yürüten doktorun takdirine göre glukokortikosteroidlerin azaltılması veya kesilmesi düşünülür.
- Özellikle yüksek dozlarda ve uzun periyotlar için reçete edildiğinde steroidlerin sistemik etkileri görülebilir. Bu etkiler arasında Cushing sendromu, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunun azalması, katarakt, glokoma ve nadiren çok sayıda psikiyatrik/davranışsal etkiler bulunur (bakınız bölüm 4.8).
- Kendisinde veya birinci derece akrabalarından birinde halen şiddetli duygudurum bozuklukları bulunan veya kendisi veya birinci derece akrabalarından biri geçmişte bu bozuklukları geçirmiş hastalarda, sistemik kortikosteroidleri kullanmayı düşünürken özel dikkat gösterilmesi gerekir. Yüksek sistemik etkili kortikosteroid tedavisinin yerine başka bir tedavinin uygulanması, bazen, daha önceden sistemik ilaçla kontrol edilen rinit ve egzama gibi alerjileri ortaya çıkarır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CORTIMENT[®]MMX[®] ile hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Budesonid esasen sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ile metabolize edilir. Bu enzimin inhibitörleri ketokonazol, itrakonazol, kobisistat içeren ürünler dahil HIV proteaz inhibitörleri ve greyfurt suyudur. CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavi, budesonide sistemik maruziyeti ve dolayısıyla sistemik yan etki riskini birkaç kez artırması beklenebilir (bakınız bölüm 4.4). Yararı, artmış sistemik kortikosteroid yan etki riskinden daha ağır basmadıkça kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda hastalar, sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. Eğer tedaviler birleştirilirse, tedaviler arasındaki süre mümkün olduğunca uzun olmalı ve budesonid dozunun azaltılması da düşünülmelidir. Budesonidin enzime düşük afinitesi olduğundan dolayı, budesonidin CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen diğer ilaçları inhibe etmesi olası değildir.

Karbamazepin gibi CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı tedavi budesonid maruziyetini düşürebilir, bu da bir doz artışı gerektirebilir.

Seçilen hastalar için önemli bir risk oluşturabilecek kortikosteroid etkileşimleri, kalp glikozitleri (potasyum seviyelerinin azalması nedeniyle artan etki) ve diüretiklerle (potasyum eliminasyonunda artış) olan etkileşimlerdir.

Kortikosteroidlerin artan plazma konsantrasyonları ve artan etkileri, östrojenler ve kontraseptif steroidlerle de tedavi edilen kadınlarda gözlenmiştir, ancak budesonid ile düşük doz kombinasyon oral kontraseptiflerin eşzamanlı alımıyla bu etkiler gözlenmemiştir.

Üzerinde çalışılmamasına rağmen, kolestiramin veya antasitlerin eşzamanlı uygulanması, diğer ilaçlarda olduğu gibi budesonid alımını azaltabilir. Bu nedenle bu preparatlar aynı anda değil, en az iki saat arayla alınmalıdır.

Önerilen dozlarda omeprazol oral budesonidin farmakokinetiğini etkilemez, öte yandan simetidin az ama klinik olarak önemsiz bir etkisi vardır.

Adrenal ve/veya hipofiz fonksiyon baskılanmış olacağından, hipofiz veya adrenal yetmezlik teşhisi için yapılan ACTH stimülasyon testi yanlış sonuç verebilir (düşük kortizol değerleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

CORTIMENT®MMX® 9 mg, renal yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir, bu nedenle bu hastalarda ürünün uygulanması ve izlenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

CORTIMENT®MMX® 9 mg, hepatik yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir, bu nedenle bu hastalarda ürünün uygulanması ve izlenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

CORTIMENT®MMX® tabletin 0-18 yaş arası çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir, dolayısıyla daha fazla veri elde edilene kadar pediyatrik popülasyonda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlama önerilmemektedir. Ancak CORTIMENT®MMX®'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu gruptaki bireylerde veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

CORTIMENT®MMX®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Preparata maruz bırakılan çok sayıda hamilelikte inhale budesonidin kullanımına ilişkin veriler hiçbir advers etki göstermemektedir. Oral uygulamadan sonra hamileliklerin sonuçlarına ilişkin veri olmamasına rağmen, oral uygulamadan sonraki biyoyararlanım düşük seviyededir. Hayvan deneylerinde, yüksek maruziyetlerde kortikosteroidlerin zararlı olduğu kanıtlanmıştır (bakınız bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Budesonid anne sütüyle atılır.

Emziren astımlı annelerde inhale budesonidle idame tedavisi (günde iki kez 200 veya 400 mikrogram), emzirilen infantlarda ihmal edilebilir budesonid sistemik maruziyetine neden olur.

Bir farmakokinetik çalışmada, her iki doz düzeyinde tahmini günlük infant dozu da günlük anne dozunun %0,3'ü kadardı ve infantlarda ortalama plazma konsantrasyonunun, infant oral biyoyararlanımının tam olduğu varsayılarak, anne plazmasında gözlenen konsantrasyonların 1/600'ü olduğu tahmin edildi. Bebek plazma örneklerindeki budesonid konsantrasyonlarının tümü, tayin limitinin altındaydı.

İnhale budesonidten elde edilen verilere ve budesonidin inhale, oral ve rektal uygulamalardan sonra terapötik dozaj aralıklarında doğrusal PK özellikleri gösterdiği bilgisine dayanarak, budesonidin terapötik dozlarında emziren çocuğun maruziyetinin düşük olması öngörülmektedir. Bu veriler, emzirme sırasında budesonidin devamlı kullanımını, oral ve rektal uygulamaları destekler.

Üreme yeteneği / Fertilite

CORTIMENT[®]MMX[®]'in insanlarda fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Budesonidle tedaviden sonra sıçanlarda fertiliteye hiçbir etkisi tespit edilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CORTIMENT[®]MMX[®]'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkilerine ilişkin hiçbir çalışma yapılmamıştır. Araç sürerken veya makineleri kullanırken, bazen baş dönmesi veya yorgunluk görülebileceği dikkate alınmalıdır (bkz bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

CORTIMENT[®]MMX[®] ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler aşağıda ilk bölümde verilmektedir. Terapötik sınıf ile ilgili bildirilen istenmeyen etkiler ise aşağıdaki ikinci bölümde verilmektedir. Faz II ve Faz III klinik çalışmalarda, CORTIMENT[®]MMX[®] tablet için istenmeyen etkilerin görülme insidansı, 9 mg/gün önerilen dozda plasebonunkine benzerdi. İstenmeyen etkilerin çoğu hafif ilâ orta yoğunlukta idi ve ciddi seviyede değildi.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Birden fazla vakayla klinik çalışmalar (N=255) sırasında bildirilen CORTIMENT[®]MMX[®] ile ilgili istenmeyen etkilerin bir özeti aşağıda görülebilir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: İnfluenza

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökositoz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Ruh hali değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı, üst abdominal ağrı, abdominal distansiyon, abdominal ağrı, ağızda kuruluk, dispepsi

Yaygın olmayan: Flatulans

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas spazmı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Araştırmalar:

Yaygın: Kanda kortizol azalması

Terapötik sınıf (bağırsak antiinflamatuvar ajanlar, lokal etkili kortikosteroidler, budesonid) ile ilgili bildirilen istenmeyen etkiler aşağıda verilmektedir:

Bağırsaklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Cushingoid özellikler

Çok seyrek: Çocuklarda büyümede yavaşlama*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk ve duyu durum dalgalanmaları gibi davranış değişiklikleri, depresyon

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite, anksiyete

Seyrek: Agresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Tremor

Göz hastalıkları

Seyrek: Subkapsüler katarakt dahil katarakt, glokom, görmede bulanıklık (bakınız bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Palpitasyonlar

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri reaksiyonları (ürtiker, eksantem)

Seyrek: Ekimoz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Menstrual bozukluklar

*CORTIMENT[®]MMX[®] çocuklarda önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.2)

Bu kısa ürün bilgisinde bahsedilen çoğu istenmeyen etki, diğer glukokortikosteroidlerle yapılan tedavilerde de görülebilir.

Bazen sistemik glukokortikosteroidlerin örneğin Cushingoid özellikler ve büyüme yavaşlaması gibi tipik yan etkileri görülebilir. Bu yan etkiler, dozaja, tedavinin süresine, başka glukokortikosteroidlerle eşzamanlı veya önceden yapılan tedavilere ve bireysel sensitiviteye bağlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Veri mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin düşük sistemik yararlanımından dolayı, çok yüksek dozlarda bile akut doz aşımının bir akut klinik krize yol açması beklenmemektedir. Akut doz aşımı durumunda uygulanacak spesifik bir antidot mevcut değildir. Tedavi, destekleyici ve semptomatik tedaviden oluşur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal anti-inflamatuar ajanlar, lokal etkili kortikosteroidler
ATC kodu: A07E A06

Etki mekanizması

Ülseratif kolit ve mikroskopik kolit tedavisinde budesonidin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Budesonid, genel olarak, sitokin üretimi, inflammatuar hücre aktivasyonu ve endotelial ve epitelyal hücreler üzerindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonu dahil birçok inflammatuar prosesi inhibe eder. Prednizolona klinik olarak eşdeğer dozlarda, budesonid önemli düzeyde daha az HPA eksenini supresyonu verir ve inflammatuar markerler üzerinde daha az etki oluşturur.

Klinik farmakoloji ve farmakokinetik çalışmalardan elde edilen veriler, CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin etki şeklinin bağırsakta lokal bir etkiye dayandığını gösterir.

Farmakodinamik etkiler

MMX uzatılmış salım teknolojisi, 7'nin üzerinde bir pH'a sahip intestinal sıvılar içerisinde çözünen bir gastro-dirençli kaplamayla kaplı çok-matrisli bir yapıyla karakterizedir.

Dozaj formu uygulandığında, gastro-koruyucu tabaka, mide ve duodenum içerisinde barsağın alt kısmına kadar geçiş sırasında dozaj formunu korur. Koruyucu tabaka kaybolduğunda, intestinal sıvı, daha sonra, viskoz bir jel matrisi oluşuncaya kadar şişmeye başlayan hidrofilik matris polimerlerle temasa geçer. Jel matrise nüfuz eden çözücü, etkin maddeyi lipofilik matrislerden çözer. Budesonid, daha sonra, kolon boyunca kontrollü bir hızla intestinal kanala salınır.

Budesonid, inflammatuar bağırsak hastalığının tedavisinde kullanılan bir glukokortikoiddir. Bir topikal anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir, ancak kortizol seviyelerini sistemik glukokortikoidlerin düşürdüğü seviyeye düşürmez.

Klinik etkinlik

Ülseratif kolit

Hafif ilâ orta düzeyde aktif ülseratif koliti olan 1022 yetişkin hastayla iki randomize, kontrollü faz III klinik çalışma yapılmıştır. Toplam 255 hasta 8 hafta süreyle her gün CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg ile tedavi edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar, ya daha önce tedavi görmemiş (%42 ITT) ya da 5-ASA'da başarısız olan hastalardı (%58 ITT). Her iki çalışma da numune duyarlılığını göstermek için sırasıyla bir referans kolu, mesalazin ve budesonid içermektedir. Her iki çalışmada uygulanan remisyonun tanımı ≤ 1 UCDAI skoru, 0 rektal kanama ve dışkı sıklığı skoru, normal mukoza (tahriş yok) ve endoskopi skorunda ≥ 1 puan azalmaydı.

Primer Etkinlik: Klinik ve Endoskopik Remisyonda Hastaların Oranı (ITT*)

Çalışma	Remisyonadaki Hastalar		P değeri
	n/N (%)		
	CORTIMENT [®] MMX [®] 9mg	Plasebo	
CB-01-02/01	22/123 (%17,9)	9/121 (%7,4)	0,0143
CB-01-02/02	19/109 (%17,4)	4/89 (%4,5)	0,0047

* Görüntülemeye histoloji sonuçları değerlendirilerek aktif inflamasyon belirtileri göstermeyen hastalar bu analizden çıkarılmıştır.

Her iki çalışmada CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg için plaseboya kıyasla istatistiksel üstünlük sağlanmıştır. Plaseboya kıyasla tahmini fark CB-01-02/01 ve CB-01-02/0 için sırasıyla %10,4 ve %12,9 idi.

5-ASA, hafif ila orta şiddetteki hastalıkların tedavisi için bakım standardıdır. CORTIMENT[®]MMX[®] ve 5-ASA ile birebir karşılaştırma sonuçları mevcut değildir. Bu nedenle, terapötik olarak nasıl sonuç vereceği henüz belirlenmemiştir. Bazı hastalar başlangıçta verilen CORTIMENT[®]MMX[®] tedavisinden fayda sağlayabilirler.

Kollajenöz kolit

İki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü 6 ve 8 hafta süren indüksiyon çalışması, kollajenöz kolitte günde 9 mg budesonid'in klinik ve histolojik etkilerini araştırdı. İlk çalışmada, 6 hafta süreyle 23 hasta günde 9 mg budesonid ve 22 hasta da plasebo şeklinde randomize edildi. Klinik remisyon hızı budesonid grubunda plasebo grubuna göre %86,9'a karşılık %13,6 şeklinde önemli derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Histolojik iyileşme ise budesonid grubundaki 14 hastada (%60,9) ve plasebo grupta da bir hastada (%4,5; $p<0,001$) gözlemlendi. İkinci çalışmada, 8 hafta süreyle 10 hasta budesonide (günde 9 mg 4 hafta, günde 6 mg 2 hafta ve günde 3 mg 2 hafta) ve 10 hasta da plaseboya randomize edildi. Budesonid alan 10 hastanın tamamı, plasebo grubundaki yanıt veren 2 hasta ile karşılaştırıldığında, klinik yanıt vermiştir ($p<0,001$). 2 açık etiketli çalışma (randomize, çift-kör, plasebo kontrollü idame çalışması), 6 hafta süreyle günde 9 mg budesonidin etkinliğini araştırdı. İlk çalışmada 46 hastada (%96), 2 ila 30 gün (ortalama 6,4) içinde dışkılama uyumunda belirgin iyileşme ile klinik remisyon görüldü. 42 hastanın başladığı ikinci çalışmada, 6. haftada (ortalama günde üç veya daha az dışkılama frekansı ile) 34 hastada (%81) klinik remisyon görüldü.

Lenfositik kolit

Bu endikasyon için kanıt sınırlıdır. Bir randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışma, 15 lenfositik kolit hastasında yürütüldü. 8 hafta süreyle 11 hasta günde 9 mg budesonid ile tedavi edildi ve 4 hasta da plasebo aldı. Bağırsak hareketleri frekansında en az %50 iyileşme olarak tanımlanan klinik yanıt, plasebo grubunda %25 ve budesonid grubunda da %91 olarak görülmüştür. ($p=0,03$)

Pediyatrik popülasyon

CORTIMENT[®]MMX[®] pediyatrik popülasyonda çalışılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan mikronize bileşiğin alınmasının ardından absorpsiyon tama yakındır. Formüle edilmemiş ilaç büyük bir oranda ileum ve çıkan kolondan absorbe edilir.

CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin sağlıklı gönüllülere tek bir kez uygulanmasından sonra budesonidin sistemik biyoyararlanımı Entocort'un sistemik biyoyararlanımıyla karşılaştırılmış ve benzer bir sonuç elde edilmiştir; karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması nedeniyle yaklaşık %10'dur. Budesonidin maksimum plazma konsantrasyonları, uygulama sonrasında 13-14. saatlerde yaklaşık 1,3-1,8 ng/ml'dir. CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin yemekle birlikte uygulanmasının absorpsiyon üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi yoktur. Tekrarlanan dozlarda ilaç birikme potansiyelinin olmadığı gösterilmiştir.

Dağılım:

Budesonid yüksek bir dağılım hacmine sahiptir (yaklaşık 3 L/kg). Plazma protein bağlanma ortalaması %85–90’dır.

Biyotransformasyon:

Budesonid, karaciğerde büyük ölçüde biyotransformasyona uğrayarak düşük glukokortikoid aktivitesine sahip metabolitlere dönüşür. Ana metabolitler 6β-hidroksibudesonid ve 16α-hidroksi-prednisolonun glukokortikoid aktivitesi, budesonidinkinin %1’inden daha azdır. Budesonidin metabolizmasına, esas olarak, sitokrom P450’nin bir alt-ailesi (subfamily) olan CYP3A aracılık eder.

Eliminasyon:

Budesonidin eliminasyon hızı absorpsiyonla sınırlıdır. Budesonidin yüksek bir sistemik klirensi vardır (yaklaşık 1,2 litre/dakika).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, renal yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir, bu nedenle bu hastalarda ürünün uygulanması ve izlenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, hepatik yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir, bu nedenle bu hastalarda ürünün uygulanması ve izlenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin farmakokinetiğiyle ilgili hiçbir veri veya deneyim mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlama önerilmemektedir. Ancak CORTIMENT[®]MMX[®]’in yaşlılarda kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sinomulgus maymunlarında CORTIMENT[®]MMX[®] tablet ile mevcut bir uzatılmış salımlı formülasyonun karşılaştırıldığı bir klinik öncesi toksikoloji ve toksikokinetik köprüleme çalışması (bridging study), CORTIMENT[®]MMX[®] tabletin mevcut budesonid formülasyonuna kıyasla pik maruziyetinde gecikmeye ve toplam maruziyette azalmaya neden olurken, benzer bir toksikolojik profili koruduğunu doğrulamıştır.

Klinik öncesi veriler, budesonidin kilo alma, adrenal bezlerin ve timüsün atrofisi ve lökosit sayısı üzerinde etkiler gibi, glukokortikoidlerden daha az şiddetli veya onlara benzer etkiler ortaya çıkardığını göstermiştir. Diğer glukokortikosteroidlerde olduğu gibi hem doz ve süre hem de ilgili hastalıklara bağlı olarak, bu steroid etkileri insanda da geçerli olabilir.

Budesonidin sıçanlarda fertilité üzerine etkisi yoktu. Diğer glukokortikosteridler gibi, budesonidin de gebe sıçan ve tavşanlarda fetüs ölümüne ve fetüs gelişiminde anormalliklere (daha az yavru sayısı, intrauterin fetüs gelişim retardasyonu ve iskelet anormallikleri) neden olduğu gösterilmiştir.

Bazı glukokortikoidlerin hayvanlarda yarık damağa yol açtığı rapor edilmiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi henüz belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.6).

Budesonidin bir dizi in vitro ve in vivo testte mutajenik etkisi yoktur. Budesonid ile yapılan kronik sıçan çalışmalarında bazofilik hepatik odak sayısında hafif artış gözlemlendi ve karsinogenezite çalışmalarında primer hepatosellüler neoplazmalar, erkek sıçanlarda astrositomlar ve dişi sıçanlarda meme tümörleri insidansında artış gözlemlendi. Bu tümörler muhtemelen spesifik steroid reseptör etkisine, artmış metabolik yüke ve karaciğer üzerindeki anabolik etkilere, diğer glukokortikosteroidlerle yapılan sıçan çalışmalarından da bilinen etkilere bağlıdır ve bu nedenle bu türlerdeki bir sınıf etkisini temsil eder.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet Çekirdeği:

Stearik Asit (E570)

Lesitin (soya) (E322)

Mikrokristal selüloz (E460)

Hidroksipropilselüloz (E463)

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kolloidal hidrate silika (E551)

Magnezyum stearat (E470b)

Tablet Film-Kaplama:

Metakrilik asit – metil metakrilat kopolimer (1:1)

Metakrilik asit – metil metakrilat kopolimer (1:2)

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Trietil sitrat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizlik bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler, bir karton kutu içerisinde, alüminyum bastırıp çıkarma tipi folyoyla kaplanmış poliamid / alüminyum / PVC folyo blisterler içerisinde ambalajlanır.

Ambalajlar 10, 20, 30, 50, 60 ya da 80 tablet içerir. Tüm ambalaj boyutları piyasaya sunulmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nuroi Plaza No: 255 Kat 13
Maslak, Sarıyer 34398 İstanbul
Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

2022/571

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ