

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cortiment 9 mg, tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 9 mg budesonide.

Hulpstoffen met bekend effect:

50 mg lactosemonohydraat.

Bevat lecithine, afkomstig van sojaolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde, maagsapresistente tablet, met een diameter van ongeveer 9,5 mm, een dikte van ongeveer 4,7 mm, en in één kant is 'MX9' gegraveerd.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Cortiment tabletten zijn geïndiceerd bij volwassenen voor:

- de inductie van remissie bij patiënten met lichte tot matig-ernstige actieve colitis ulcerosa (CU) als behandeling met 5-ASA onvoldoende resultaat heeft.
- De inductie van remissie bij patiënten met actieve microscopische colitis (MC)

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Colitis ulcerosa en microscopische colitis:

Voor inductie van remissie is de aanbevolen dagelijkse dosis 's morgens een tablet van 9 mg gedurende maximaal 8 weken.

Wanneer de behandeling wordt gestaakt kan het nuttig zijn om de dosis geleidelijk aan te verlagen (zie rubriek 4.4 voor meer gegevens over het staken van de behandeling).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Cortiment tabletten bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar, daarom wordt het gebruik van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten niet aanbevolen totdat er meer gegevens beschikbaar zijn.

##### *Ouderen*

Er wordt geen speciale aanpassing van de dosis aanbevolen. Ervaring met het gebruik van Cortiment bij ouderen is echter beperkt.

### *Populatie met lever- en nierfunctiestoornissen*

Cortiment 9 mg werd niet onderzocht bij patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis, daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen en het bewaken van het gebruik van dit product bij deze patiënten.

### Wijze van toediening

Een tablet Cortiment 9 mg wordt 's morgens oraal ingenomen, met of zonder voedsel. De tablet moet worden doorgeslikt met een glas water en de tablet mag niet worden gebroken, fijngestampt of gekauwd, omdat de filmomhulling zorgt voor de verlengde afgifte.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, sojaolie of pindaolie of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Cortiment tabletten moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met infecties, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaucoom of cataract, of wanneer diabetes of glaucoom in de familie voorkomt, of met een andere aandoening waarbij het gebruik van glucocorticoïden ongewenste effecten kan hebben.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Een verminderde leverfunctie kan invloed hebben op de eliminatie van glucocorticoïden waaronder budesonide, wat tot uiting komt door een hogere systemische beschikbaarheid. Wees daarom alert op mogelijke systemische bijwerkingen. Mogelijke systemische effecten bestaan onder andere uit glaucoom.

Wanneer de behandeling gestaakt dient te worden kan het nuttig zijn om de dosis geleidelijk aan te verlagen. Dit is ter beoordeling van de behandelend arts.

Behandeling met Cortiment tabletten resulteert in lagere systemische steroïdenwaarden dan bij conventionele orale behandeling met glucocorticoïden. Het overstappen vanaf een andere steroïdenbehandeling kan resulteren in symptomen die samenhangen met veranderingen in de systemische steroïdenwaarden. Tijdens de onthoudingsfase kunnen sommige patiënten zich op een specifieke manier onwel voelen, en bijvoorbeeld pijn in spieren en gewrichten ervaren. Indien in zeldzame gevallen symptomen als vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden, moet rekening worden gehouden met een algemeen onvoldoende effect van de corticosteroiden. Als dit het geval is, kan een tijdelijke verhoging van het systemische corticosteroid noodzakelijk zijn.

Omdat bekend is dat corticosteroiden een immunologisch effect hebben, is het waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van Cortiment tabletten de immuunreactie op vaccins vermindert. Gelijktijdige toediening van ketoconazol of andere potente CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Als dit niet mogelijk is moet de periode tussen de behandelingen zo groot mogelijk zijn en tevens moet overwogen worden de dosis Cortiment te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Na inname van een grote hoeveelheid grapefruitsap (wat de CYP3A4-activiteit remt, voornamelijk in het slijmvlies van de dikke darm) nam de systemische blootstelling aan oraal budesonide ongeveer met een factor twee toe. Net als bij andere geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd moet het regelmatig nuttigen van een grapefruit of van grapefruitsap worden vermeden bij gelijktijdige toediening van budesonide (andere sappen zoals sinaasappelsap of appelsap remmen de CYP3A4-activiteit niet). Zie ook rubriek 4.5.

Cortiment tabletten bevatten lecithine (sojaolie). Als een patiënt overgevoelig is voor pinda's of soja, moet dit geneesmiddel niet worden gebruikt.

Cortiment tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen daarom niet worden ingenomen door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen zijn algemeen van toepassing op corticosteroiden.

- Onderdrukking van de bijnierschors is waargenomen wanneer patiënten worden overgezet van een systemische corticosteroid behandeling met een hoger systemisch effect.
- Door onderdrukking van de ontstekingsreactie en het immuunsysteem neemt de vatbaarheid voor infecties toe.
- Corticosteroiden kunnen suppressie van de HPA-as veroorzaken en de stressrespons verminderen. Wanneer patiënten een operatie of andere stressvolle situaties ondergaan, wordt aanvullende behandeling met systemische corticosteroiden aanbevolen.
- Bij patiënten die orale glucocorticosteroiden gebruiken kunnen waterpokken en mazelen een ernstiger verloop hebben. Bij patiënten die deze ziekten niet eerder hebben gehad moet extra voorzichtigheid worden betracht om blootstelling aan deze ziekten te voorkomen. Als patiënten zijn geïnfecteerd of wanneer verdenking op infectie bestaat, kan overwogen worden om de behandeling met glucocorticosteroiden te verminderen of te staken. Dit is ter beoordeling van de behandelende arts.
- Er kunnen systemische effecten van steroïden optreden, met name wanneer deze worden voorgeschreven in hoge doses of gedurende langere tijd. Dergelijke bijwerkingen kunnen onder meer bestaan uit het Cushing-syndroom, bijniersuppressie, groeiretardatie, lagere botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en in zeer zeldzame gevallen psychiatrische bijwerkingen/gedragsveranderingen (zie rubriek 4.8).
- Bijzondere zorg is noodzakelijk wanneer het gebruik van systemische corticosteroiden wordt overwogen bij patiënten met bestaande of eerdere ernstige affectiviteitsstoornissen of wanneer deze voorkomen bij familieleden in de eerste graad.
- Het vervangen van een behandeling met corticosteroiden met een groot systemisch effect, kunnen allergieën als rinitis en eczeem ontmaskeren die daarvoor door het systemische geneesmiddel onder controle werden gehouden .

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Budesonide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Remmers van dit enzym zijn bijv. ketoconazol, itraconazol, HIV protease remmers (waaronder geneesmiddelen die corbicistat bevatten) en grapefruitsap. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers de systemische blootstelling aan budesonide enkele malen vergroot en het risico op systemische bijwerkingen verhoogt (zie rubriek 4.4). De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroid bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroid bijwerkingen. Als behandelingen worden gecombineerd, dient de periode tussen de dosisinnames van beide behandelingen zo groot mogelijk te zijn en tevens kan een dosisvermindering van budesonide overwogen worden. Het is onwaarschijnlijk dat budesonide via CYP3A4 het metabolisme van andere geneesmiddelen remt, omdat budesonide een lage affiniteit heeft voor het enzym.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 inductoren zoals carbamazepine kan de blootstelling aan budesonide verminderen waardoor een dosisverhoging nodig kan zijn.

Corticosteroideninteracties die voor bepaalde patiënten een aanzienlijk gevaar op kunnen leveren zijn interactie met hartglycosiden (sterkere werking vanwege lagere kaliumwaarden) en diuretica (hogere uitscheiding van kalium).

Verhoogde plasmaconcentraties en sterkere effecten van corticosteroiden zijn waargenomen bij vrouwen die ook behandeld werden met oestrogenen en hormonale anticonceptiva maar een soortgelijk effect is niet waargenomen bij budesonide en gelijktijdige inname van laag-gedoseerde orale combinatie-anticonceptiva.

Hoewel dit niet is bestudeerd, kan gelijktijdige toediening van cholestyramine of antacida de opname van budesonide verminderen, net als andere geneesmiddelen. Daarom mogen deze preparaten niet tegelijk worden ingenomen, maar moet er minimaal een tussenpoos van twee uur in acht worden genomen.

Bij de aanbevolen doses heeft omeprazol geen effect op de farmacokinetiek van oraal budesonide, terwijl cimetidine een licht, maar klinisch niet-significant effect heeft.

De diagnose van een verminderde hypofyse functie middels een ACTH test, kan een verkeerd resultaat opleveren (lage waarden) omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De gegevens over het gebruik van geïnhaleerd budesonide bij een zeer groot aantal blootgestelde zwangerschappen duiden niet op bijwerkingen. Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over de uitkomsten van de zwangerschappen na orale toediening, is de biologische beschikbaarheid na orale toediening laag. Bij dierproeven is gebleken dat corticosteroiden bij een hoge blootstelling schadelijk zijn (zie rubriek 5.3). Cortiment mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

### Borstvoeding

Budesonide wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Onderhoudsbehandeling met geïnhaleerde budesonide (tweemaal daags 200 of 400 microgram) bij astmatische vrouwen die borstvoeding geven, resulteert in een verwaarloosbare systemische blootstelling aan budesonide bij de zuigeling.

In een farmacokinetische studie bedroeg de geschatte dagelijkse dosis voor de zuigeling voor beide doseringen 0,3% van de dagelijkse dosering van de moeder. De gemiddelde plasmaconcentratie bij de zuigeling werd geschat op 1/600<sup>ste</sup> van de concentratie waargenomen in het plasma van de moeder, uitgaande van een volledige orale beschikbaarheid bij de zuigeling.

In plasmamonsters van zuigelingen waren de budesonide concentraties steeds lager dan de detectielimiet. Uitgaande van de gegevens van geïnhaleerde budesonide en het feit dat budesonide lineaire PK eigenschappen laat zien bij therapeutische doses na geïnhaleerde, orale en rectale toedieningen, is het aannemelijk dat de blootstelling aan de zuigeling slechts laag is. Deze gegevens onderbouwen daarom het verdere gebruik van oraal en rectaal toegediende budesonide tijdens de periode van borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Cortiment op de fertiliteit bij mensen. Bij ratten werden na behandeling met budesonide geen effecten op de fertiliteit waargenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Cortiment op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat duizeligheid en vermoeidheid af en toe kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

In tabel 1 zijn de bijwerkingen weergegeven zoals gerapporteerd tijdens klinische studies met Cortiment. In tabel 2 zijn de bijwerkingen weergegeven zoals gerapporteerd voor de therapeutische klasse.

In fase II en III klinische studies was de incidentie van bijwerkingen voor Cortiment tabletten, bij de aanbevolen dosis van 9 mg/dag, vergelijkbaar met placebo. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig-ernstig in intensiteit en niet ernstig van aard.

Gemelde bijwerkingen zijn weergegeven volgens de volgende frequentie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 1: Bijwerkingen van Cortiment die meer dan 1 keer zijn gerapporteerd tijdens klinische studies (N=255)**

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm voor de bijwerking	
	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Influenza
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Leukocytose
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Verandering in stemming
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Pijn in de bovenbuik Opgezet buik Buikpijn Droge mond Dyspepsie	Flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Rugpijn Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Perifeer oedeem
Onderzoeken	Daling cortisolwaarde in bloed	

**Tabel 2: Bijwerkingen gerapporteerd voor de therapeutische klasse (intestinaal anti-inflammatoire middelen, lokaal werkende corticosteroiden, budesonide)**

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Cushingachtig syndroom			Groeivertraging bij kinderen*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie			
Psychische stoornissen	Gedragsveranderingen zoals zenuwachtigheid, slapeloosheid en stemmingswisselingen Depressie	Psychomotore hyperactiviteit Angst	Aggressie	
Zenuwstelselaandoeningen		Tremor		
Oogaandoeningen			Cataract inclusief subcapsulair cataract Glaucoom Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	
Hartaandoeningen	Palpitaties			
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties (urticaria, exantheem)		Ecchymosis	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Spierkramp			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen			

\*Let op dat Cortiment niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen (zie 4.2)

De meeste van de in deze SmPC gemelde bijwerkingen kunnen ook optreden bij andere behandelingen met glucocorticosteroiden.

Er kunnen bijwerkingen optreden die typerend zijn voor systemische corticosteroiden (zoals Cushingachtig syndroom, groeivertraging). Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosering, de duur van de behandeling, gelijktijdige of eerdere behandeling met andere corticosteroiden en individuele gevoeligheid.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Vanwege de lage systemische beschikbaarheid van Cortiment tabletten wordt niet verwacht dat een acute overdosering tot een acute klinische crisis zal leiden, zelfs niet bij zeer hoge doses. In geval van een acute overdosering is er geen specifiek antidotum beschikbaar. De behandeling bestaat uit ondersteunende en symptomatische therapie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij chronische darmontstekingen, Lokaal werkende corticosteroiden

ATC-code: A07E A06

#### Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van budesonide bij de behandeling van CU en MC is niet geheel duidelijk. Over het algemeen remt budesonide veel ontstekingsprocessen, inclusief de cytokineproductie, activatie van ontstekingscellen en expressie van adhesiemoleculen op endotheel- en epitheelcellen. Bij doses die klinisch equivalent zijn aan prednisolon geeft budesonide significant minder HPA-as-suppressie en heeft het minder invloed op de ontstekingsmarkers.

Gegevens van klinisch farmacologisch en farmacokinetisch onderzoek duiden erop dat het werkingsmechanisme van Cortiment tabletten gebaseerd is op een lokale werking in de darmen.

#### Farmacodynamische effecten

De MMX-technologie met verlengde afgifte wordt gekenmerkt door een multi-matrixstructuur die bedekt is met een maagsapresistente filmomhulling die oplost in darmvocht met een pH hoger dan 7.

Na toediening van de doseringsvorm beschermt de maagsapresistente laag de doseringsvorm tijdens de passage door de maag en het duodenum tot aan het onderste deel van de darm. Wanneer deze beschermlaag verdwijnt komt het darmvocht in contact met de hydrofiele matrixpolymeren, die opzwellen totdat zich een viskeuze gelmatrix heeft gevormd. Het oplosmiddel dat in de gelmatrix penetreert, lost het werkzame bestanddeel uit de lipofiele matrices op. Budesonide wordt dan met een gereguleerde snelheid afgegeven in het darmkanaal door het gehele colon.

Budesonide is een glucocorticoïd dat wordt gebruikt bij de behandeling van ontstekingsziekten van de darm. Het heeft een topische anti-inflammatoire activiteit maar verlaagt de cortisolwaarden niet in dezelfde mate als systemische glucocorticoïden.

#### Klinische werkzaamheid

Colitis ulcerosa:

Er zijn twee gerandomiseerde, gecontroleerde fase-III studies verricht bij volwassen patiënten, waarvan 1022 patiënten met lichte tot matig-ernstige CU. Tweehonderdvijfenvijftig (255) patiënten werden gedurende 8 weken behandeld met Cortiment 9 mg per dag. Geïnccludeerde patiënten waren of niet eerder behandeld (42% ITT) of hadden geen baat bij 5-ASA (58% ITT). In beide studies was een referentie-arm meegenomen met mesalazine (Asacol), respectievelijk budesonide (Entocort) om de gevoeligheid van de studie aan te tonen. De definitie voor remissie, toegepast in beide studies, was een UC-DAI-score van  $\leq 1$ , met score 0 voor rectale bloeding en frequentie van ontlasting, normaal slijmvlies (geen broosheid) en  $\geq 1$  punt reductie van de endoscopie score.

Effect van Cortiment 9 mg tablet op het primaire eindpunt:

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

Er werd in beide studies een statistisch verschil versus placebo aangetoond voor Cortiment 9 mg van 10,4% en 12,9% respectievelijk.

De standaard behandeling van een milde tot matige aandoening is 5-ASA. Er zijn geen resultaten van een rechtstreekse vergelijking tussen Cortiment en 5-ASA beschikbaar. Daarom moet de plaats in het therapeutisch stappenplan nog worden vastgesteld. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een initiële behandeling met Cortiment.

Bewijs voor de indicatie microscopische colitis (collagene colitis en lymfocyttaire colitis) wordt hieronder weergegeven. Dit bewijs is afkomstig van onderzoeken met budesonideproduct Entocort. De systemische beschikbaarheid van dit product is vergelijkbaar met die van budesonideproduct Cortiment (zie rubriek 5.2).

#### Collagene colitis:

De klinische en histologische effecten van 9 mg budesonide/dag bij de behandeling van collagene colitis, zijn onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde inductiestudies van zes en acht weken lang. In de eerste studie werden 23 patiënten gerandomiseerd naar 9 mg budesonide/dag en 22 patiënten naar placebo gedurende 6 weken. Het percentage klinische remissie was significant hoger ( $p < 0,001$ ) in de budesonidegroep dan in de placebogroep 86,9% vs. 13,6%. Histologische verbetering werd waargenomen bij 14 patiënten in de budesonidegroep (60,9%) en bij één patiënt in de placebogroep (4,5%;  $p < 0,001$ ). In de tweede studie werden 10 patiënten gerandomiseerd naar budesonide gedurende 8 weken (4 weken 9 mg/dag, 2 weken, 6 mg/dag en 2 weken 3 mg/dag) en 10 naar placebo. Alle 10 patiënten die budesonide kregen, hadden een klinische respons vergeleken met twee in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). In twee open-label onderzoeken (inlooffase van gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderhoudsonderzoeken) zijn de werkzaamheid van 9 mg budesonide/dag gedurende 6 weken onderzocht. In de eerste studie bereikten 46 patiënten (96%) klinische remissie binnen 2-30 (gemiddeld 6,4) dagen, met duidelijke verbeteringen in consistentie van de ontlasting. In het tweede onderzoek waren van de 42 patiënten die aan het onderzoek begonnen, 34 patiënten (81%) in week 6 in klinische remissie (gemiddelde ontlastingsfrequentie van drie of minder per dag).

#### Lymfocyttaire colitis:

Bewijs voor deze indicatie is beperkt. Eén gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 15 patiënten met lymfocyttaire colitis. Elf proefpersonen werden behandeld met 9 mg budesonide/dag en vier patiënten kregen gedurende 8 weken placebo. Een klinische respons (gedefinieerd als een verbetering van ten minste 50% in de frequentie van stoelgang) werd waargenomen bij 25% van de placebogroep versus 91% in de budesonidegroep ( $p = 0,03$ ).

#### Pediatrische patiënten

Cortiment is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van onbewerkt gemicroniseerd werkzame stof lijkt de absorptie volledig. Een groot deel van het niet-geformuleerde geneesmiddel wordt geabsorbeerd uit het ileum en het colon ascendens.



De systemische beschikbaarheid van budesonide na eenmalige toediening van Cortiment tabletten bij gezonde proefpersonen werd vergeleken met die van Entocort en was vergelijkbaar, ongeveer 10%, als gevolg van first-pass-metabolisme in de lever. De maximale plasmaconcentraties van budesonide zijn 13-14 uur na toediening ongeveer 1,3-1,8 ng/ml. Gelijktijdige toediening van Cortiment tabletten met voedsel had geen klinisch relevant effect op de absorptie. Aangetoond is dat er geen kans is op accumulatie bij herhaalde dosering.

#### Distributie

Budesonide heeft een hoog distributievolume (ongeveer 3 l/kg). De eiwitbinding in plasma is ongeveer 85-90%.

#### Biotransformatie

Budesonide ondergaat een uitgebreide biotransformatie in de lever tot metabolieten met een lage glucocorticoïdactiviteit. De glucocorticoïdactiviteit van de belangrijkste metabolieten, 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide. Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4, een subgroep van cytochroom P450.

#### Eliminatie

De snelheid van de eliminatie van budesonide wordt beperkt door de absorptie. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min).

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens of ervaringen betreffende de farmacokinetiek van Cortiment tabletten in de pediatrie populatie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Een preklinisch toxicologische en toxicokinetische overbruggingsstudie, waarin bij java-apen Cortiment tabletten werden vergeleken met een bestaand budesonide-preparaat met verlengde afgifte (Entocort<sup>®</sup> EC 3 mg capsules, AstraZeneca) heeft bevestigd dat Cortiment tabletten resulteerden in een vertraagde piekblootstelling en een lagere totale blootstelling in vergelijking met de bestaande budesonide formulering, terwijl het toxicologisch profiel vergelijkbaar was.

Uit preklinische gegevens is gebleken dat budesonide effecten veroorzaakt die minder sterk zijn of gelijk zijn aan die van andere glucocorticoïden, zoals gewichtstoename, atrofie van de bijnieren en thymus en effecten op het aantal leukocyten. Net als bij andere glucocorticosteroïden, en afhankelijk van de dosis en de duur en afhankelijk van de ziekten, zijn deze steroïdeneffecten mogelijk ook relevant bij mensen.

Budesonide had bij ratten geen effect op de fertiliteit. Bij zwangere ratten en konijnen is aangetoond dat budesonide, net als andere glucocorticosteroïden, foetaal overlijden en afwijkingen in de foetale ontwikkeling veroorzaakt (minder jongen per worp, intra-uteriene groeiretardatie van foetussen en skeletafwijkingen). Van sommige glucocorticoïden is gemeld dat deze bij dieren een gespleten gehemelte veroorzaken. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.6).

Budesonide had bij een reeks *in vitro* en *in vivo* testen geen mutagene effecten. In chronische studies met budesonide bij ratten werd een licht verhoogd aantal basofiele hepatische foci waargenomen, en in carcinogeniteitsstudies werd een hogere incidentie van primaire hepatocellulaire neoplasmen, astrocytoma (bij mannetjesratten) en mammatumoren (bij vrouwtjesratten) waargenomen. Deze tumoren zijn waarschijnlijk het gevolg van de specifieke werking van de steroïdreceptoren, grotere metabole belasting en anabole effecten op de lever, effecten die in studies bij ratten ook bekend zijn van andere glucocorticosteroïden en die daarom bij deze diersoort een klasse-effect vertegenwoordigen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### ***Tabletkern***

Stearinezuur (E570)

Lecithine (soja) (E322)

Microkristallijne cellulose (E460)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Lactosemonohydraat

Silica, colloïdaal gehydrateerd (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

#### ***Filmomhulling tablet***

Methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeer (1:1)

Methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeer (1:2)

Talkpoeder (E553b)

Titaniumdioxide (E171)

Tri-ethylcitraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in polyamide/aluminium/PVC folie blisterverpakkingen met aluminium doordrukfolie, verpakt in een kartonnen doosje.

De verpakkingen bevatten 10, 20, 30, 50, 60 of 80 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ferring B.V.,  
Postbus 184,  
2130 AD Hoofddorp

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 110023

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2013

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2 en 5.1: 2 september 2020