

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Fachinformation)

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cortiment<sup>MMX</sup> 9 mg - Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette enthält 9 mg Budesonid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
50 mg Lactose-Monohydrat, Lecithin aus Sojaöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis cremeweiß, runde, bikonvexe, magensaftresistente Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 9,5 mm, ca. 4,7 mm Dicke mit der Prägung „MX9“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit:

- leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht.
- Mit aktiver mikroskopischer Colitis

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

#### Colitis Ulcerosa und mikroskopische Colitis

Die empfohlene tägliche Dosis zur Einleitung der Remission ist eine 9 mg-Tablette morgens über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen.

Wenn die Behandlung beendet wird, kann es sinnvoll sein auszuschleichen (für weitere Einzelheiten über die Beendigung der Behandlung siehe Abschnitt 4.4).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cortiment 9 mg - Retardtabletten bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Solange keine weiteren Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Die Erfahrungen zur Anwendung von Cortiment bei älteren Patienten sind jedoch begrenzt.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cortiment bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion vor. Deshalb sollte die Gabe des Arzneimittels und die Überwachung der Therapie bei

dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

#### Art der Anwendung

Eine Tablette Cortiment wird morgens mit oder ohne Nahrung eingenommen. Die Tablette sollte mit einem Glas Wasser geschluckt werden und darf nicht zerbrochen, zerkleinert oder zerkaut werden, da der Filmüberzug die retardierte Freisetzung gewährleistet.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten mit Infektionen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulkus, Glaukom, Katarakt oder bei Diabetes mellitus oder Glaukom in der Familienanamnese sowie unter anderen Bedingungen, bei denen Glukokortikoide unerwünschte Wirkungen hervorrufen könnten, sollte Cortiment mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Glukokortikoiden einschließlich Budesonid beeinträchtigt sein. Dadurch kann es zu einer erhöhten systemischen Exposition kommen. Mögliche systemische Nebenwirkungen sollten in Betracht gezogen werden. Potenzielle systemische Wirkungen schließen Glaukome ein.

Wenn die Behandlung beendet werden soll, kann das Ausschleichen der Dosierung sinnvoll sein. Dies liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Die Behandlung mit Cortiment führt zu niedrigeren systemischen Steroidspiegeln als eine konventionelle orale Glukokortikoid-Therapie. Die Umstellung von einer anderen Steroid-Therapie kann zu Symptomen führen, die in Verbindung mit dem veränderten systemischen Steroidspiegel stehen. Bei einigen Patienten kann während der Ausschleichphase ein allgemeines Unwohlsein auftreten, was sich z. B. durch Schmerzen in Muskeln und Gelenken äußert. Wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte eine unzureichende Glukokortikoid-Wirkung als Ursache in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine vorübergehende Dosiserhöhung der systemischen Kortikosteroide erforderlich.

Da Kortikosteroide bekannterweise immunologische Effekte besitzen, wird die gleichzeitige Gabe von Cortiment wahrscheinlich auch die Immunantwort auf Impfstoffe verringern.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn das nicht möglich ist, sollte der Zeitabstand zwischen den Behandlungen so groß wie möglich sein, und eine Verringerung der Cortiment-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.5). Nach Trinken großer Mengen Grapefruitsaft (der die CYP3A4-Aktivität vorwiegend in der Darmschleimhaut hemmt) war die systemische Exposition von orem Budesonid nahezu verdoppelt. Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, sollte bei der Einnahme von Budesonid der regelmäßige Verzehr von Grapefruits oder Grapefruitsaft vermieden werden (andere Säfte wie Orangensaft oder Apfelsaft hemmen CYP3A4 nicht). Siehe auch Abschnitt 4.5.

Die Anwendung von Cortiment kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Cortiment enthält Lecithin aus Sojaöl. Wenn ein Patient überempfindlich gegen Erdnüsse oder Soja ist, sollte er dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Cortiment enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz,

Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cortiment nicht einnehmen.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für Kortikosteroide:

- Eine Suppression der Nebennierenrinde wurde bei Patienten beobachtet, deren Behandlung von einem Glukokortikoid mit großer systemischer Wirkung umgestellt wurde.
- Die Suppression der Entzündungsreaktion und des Immunsystems erhöht die Anfälligkeit für Infektionen.
- Kortikosteroide können zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führen und die Stressantwort verringern. Deshalb wird vor Operationen und in anderen Stresssituationen eine ergänzende Behandlung mit systemisch wirksamen Kortikosteroiden empfohlen.
- Windpocken und Masern können bei Patienten, die orale Glukokortikoide einnehmen, einen schwereren Verlauf nehmen. Bei Patienten, die diese Erkrankungen noch nicht durchgemacht haben, sollte eine Exposition vermieden werden. Der Arzt sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Glukokortikoide in Betracht ziehen, wenn sich ein Patient infiziert hat oder eine Infektion vermutet wird.
- Systemische Steroidwirkungen können auftreten, besonders dann, wenn hohe Dosen über einen längeren Zeitraum eingenommen werden. Diese Wirkungen können auch Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verminderte Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und in sehr seltenen Fällen ein breites Spektrum von psychiatrischen Störungen und Verhaltensstörungen umfassen (siehe Abschnitt 4.8).
- Besondere Vorsicht ist geboten beim Einsatz von systemischen Kortikosteroiden bei Patienten mit bestehenden oder früheren schweren Affektstörungen, oder wenn Verwandte ersten Grades ein solches Krankheitsbild zeigen.
- Bei der Umstellung von einer Kortikosteroid-Therapie mit hoher systemischer Wirkung können Allergien wie z. B. Rhinitis und Ekzeme wieder auftreten, die vorher durch die systemische Wirkung unterdrückt wurden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Budesonid wird primär über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Inhibitoren dieses Enzyms sind z. B. Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (einschließlich cobicistathaltiger Produkte) und Grapefruitsaft. Durch die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist mit einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Budesonid um ein Vielfaches und mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Wenn die Arzneimittel in Kombination angewendet werden, sollte der Zeitabstand zwischen den Gaben so groß wie möglich sein, und eine Verringerung der Cortiment-Dosis in Betracht gezogen werden. Da Budesonid nur eine geringe Affinität zum Enzym CYP3A4 besitzt, ist eine Hemmung des Metabolismus anderer Arzneimittel durch Budesonid unwahrscheinlich.

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Carbamazepin, kann die Verfügbarkeit von Budesonid verringern, weshalb eine Dosiserhöhung erforderlich sein kann.

Kortikosteroid-Wechselwirkungen, die eine beträchtliche Gefahr für bestimmte Patienten darstellen können, sind Wechselwirkungen mit Herzglykosiden (Wirkungsverstärkung durch Verringerung des Kaliumspiegels) und Diuretika (erhöhte Elimination von Kalium).

Bei Frauen, die auch Östrogene oder kontrazeptive Steroide erhalten haben, wurden erhöhte Plasmaspiegel und eine verstärkte Wirkung von Kortikosteroiden berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von niedrig dosierten oralen Kombinationskontrazeptiva und Budesonid wurde diese Wirkung nicht beobachtet.

Obwohl keine Untersuchungen vorliegen, kann die gleichzeitige Gabe von Colestyramin oder Antazida, wie bei anderen Arzneimitteln auch, die Absorption von Budesonid verringern. Daher sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig, sondern mindestens 2 Stunden zeitversetzt eingenommen werden.

Omeprazol in einer üblichen Dosierung führt nicht zu einer Veränderung der Pharmakokinetik von oralem Budesonid; Cimetidin hat einen leichten, klinisch nicht signifikanten Effekt.

Da die Nebennierenfunktion supprimiert sein kann, kann ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse liefern (niedrige Werte).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Daten zur inhalativen Anwendung von Budesonid bei einer sehr großen Anzahl von exponierten Schwangerschaften ergaben keine Hinweise auf Nebenwirkungen. Daten zum Ausgang von Schwangerschaften nach oraler Gabe liegen nicht vor, jedoch ist die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe niedrig. Im Tierversuch erwiesen sich hohe Dosen von Kortikosteroiden als schädlich (siehe Abschnitt 5.3). Cortiment sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über.

Eine Erhaltungstherapie mit inhalativem Budesonid (2-mal täglich 200 oder 400 Mikrogramm) bei stillenden Frauen mit Asthma führt zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition von Budesonid bei gestillten Säuglingen.

In einer pharmakokinetischen Studie betrug die geschätzte tägliche Dosis des Säuglings für beide Dosierungen 0,3 % der täglichen Dosis der Mutter. Unter der Annahme einer vollständigen oralen Bioverfügbarkeit beim Säugling wurde die durchschnittliche Plasmakonzentration beim Säugling auf 1/600 der im Plasma der Mutter beobachteten Konzentrationen geschätzt.

Die Konzentrationen von Budesonid in Plasmaproben von Säuglingen lagen alle unter der Bestimmungsgrenze. Basierend auf Daten für inhalatives Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid nach inhalativer, oraler und rektaler Gabe innerhalb der therapeutischen Dosierungsintervalle lineare pharmakokinetische Eigenschaften aufweist, wird die Exposition des gestillten Kindes bei Gabe therapeutischer Dosen von Budesonid als gering eingeschätzt. Diese Daten unterstützen die weitere Anwendung von oral sowie rektal gegebenem Budesonid während der Stillzeit.

##### Fertilität

Es gibt keine Daten über die Wirkung von Cortiment auf die Fertilität beim Menschen. Bei Ratten zeigten sich nach Behandlung mit Budesonid keine Auswirkungen auf die Fertilität.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Cortiment auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Cortiment berichtet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die für die therapeutische Klasse berichtet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In klinischen Studien der Phasen II und III war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse für Cortiment bei der empfohlenen Dosierung von 9 mg/Tag mit Placebo vergleichbar. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer und nicht schwerwiegend.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 1: Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Cortiment mehr als einmal berichtet wurden (n=255).**

MedDRA Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung der Nebenwirkung	
	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytose
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Stimmungsveränderungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Oberbauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie	Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	periphere Ödeme
Untersuchungen	Abnahme der Kortisolspiegel im Blut	

**Tabelle 2: Ereignisse, die für die therapeutische Klasse (Intestinale Antiphlogistika, Kortikosteroide mit lokaler Wirkung, Budesonid) berichtet wurden**

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	cushingoid e Merkmale			Wachstumsverzögerung bei Kindern *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen	Verhaltensänderungen wie Nervosität, Insomnie und Stimmungsschwankungen, Depression	Psychomotorische Hyperaktivität, Angst	Aggressivität	

Erkrankungen des Nervensystems		Tremor		
Augenerkrankungen			Katarakte einschließlich subkapsuläre Katarakte, Glaukom, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	
Herzerkrankungen	Palpitationen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen (Urtikaria, Exanthem)		Ekchymose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen			

\* Cortiment wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen (siehe 4.2).

Die meisten der in dieser Fachinformation erwähnten unerwünschten Ereignisse sind auch für andere Behandlungen mit Glukokortikoiden zu erwarten. Es können Nebenwirkungen auftreten, die typisch für systemisch wirksame Kortikosteroide sind (z.B. cushingoide Merkmale und Wachstumsverzögerung). Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis, der Behandlungsdauer, einer gleichzeitigen und/oder vorherigen Zufuhr von Kokortikosteroiden und der individuellen Empfindlichkeit.

#### Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten verfügbar.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im  
Gesundheitswesen Traisengasse 5  
1200  
WIEN  
ÖSTERREICH  
ICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Aufgrund der geringen systemischen Verfügbarkeit von Budesonid, ist auch bei einer akuten Überdosierung mit sehr hohen Dosen keine akute klinische Krise zu erwarten. Für den Fall einer

akuten Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung besteht aus einer unterstützenden und symptomatischen Therapie.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, Kortikosteroide mit lokaler Wirkung  
ATC-Code: A07E A06

#### Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Budesonid bei der Behandlung von Colitis ulcerosa und mikroskopischer Colitis ist nicht vollständig geklärt. Generell hemmt Budesonid viele entzündliche Prozesse, einschließlich der Produktion von Cytokinen, der Aktivierung von Entzündungszellen und der Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothel- und Epithelzellen. Bei einer Dosierung, die äquivalent zu Prednisolon ist, führt Budesonid zu einer signifikant geringeren Suppression der Hypothalamus- Hypophysen-Nebennierenrindennachse und hat einen geringeren Einfluss auf Entzündungsmarker.

Daten aus pharmakologischen und pharmakokinetischen Studien zeigen, dass Cortiment Tabletten lokal im Darm wirken.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die MMX-Technologie zur verzögerten Freisetzung ist gekennzeichnet durch eine Multi-Matrix- Struktur mit einem magensaftresistenten Überzug, der sich im Darm bei einem pH-Wert größer als 7 auflöst. Nach der Einnahme wird die Tablette bei der Passage durch Magen und Duodenum bis ins terminale Ileum durch den magensaftresistenten Überzug geschützt. Nach Auflösen dieses Überzugs kommt die Intestinalflüssigkeit mit den hydrophilen Matrix-Polymeren in Kontakt, die aufquellen und eine viskose Gel-Matrix bilden. Die Flüssigkeit, die in die Gel-Matrix eindringt, löst den Wirkstoff aus der lipophilen Matrix. Dadurch folgt die kontrollierte Freisetzung von Budesonid im gesamten Kolon.

Budesonid ist ein Glukokortikoid, das erfolgreich bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen verwendet wird. Es hat eine topisch entzündungshemmende Wirkung, verringert aber den Kortisolspiegel nicht im gleichen Ausmaß wie systemische Glukokortikoide.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Colitis Ulcerosa:

Es wurden zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien mit 1022 erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßig schwerer akuter Colitis ulcerosa durchgeführt. 255 Patienten wurden für 8 Wochen mit einer Tablette Cortiment 9 mg pro Tag behandelt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren entweder unbehandelt (42% ITT), oder eine Therapie mit 5-ASA war nicht erfolgreich (58% ITT). Beide Studien hatten einen Referenzarm mit Mesalazin (Asacol®) bzw. Budesonid (Entocort®), um die Assay-Sensitivität zu zeigen. Die Remission wurde in beiden Studien definiert als UCDAI Score von  $\leq 1$  mit einem Score von 0 für rektale Blutungen und Stuhlfrequenz, normale Schleimhaut (keine Friabilität) und Reduktion von  $\geq 1$  Punkt im Endoskopie-Score.

Wirkung von Cortiment 9 mg Tabletten auf den primären Endpunkt:

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

Für Cortiment 9 mg fand sich in beiden Studien ein statistischer Unterschied zu Placebo. Der Unterschied zu Placebo betrug 10,4% bzw. 12,9%.

5-ASA ist der Therapiestandard bei der Behandlung der leichten bis mäßig schweren Erkrankungen. Ergebnisse eines direkten Vergleichs von Cortiment und 5-ASA waren nicht verfügbar. Deshalb muss der therapeutische Stellenwert noch festgelegt werden, wobei einige Patienten von einer Erstbehandlung mit Cortiment profitieren könnten.

Im folgenden Abschnitt werden Belege für die Anwendung bei mikroskopischer Colitis (kollagene und lymphozytische Colitis) angeführt. Diese Belege stammen von Studien der Budesonid Arzneispezialität Entocort. Die systemische Verfügbarkeit dieser Arzneispezialität ähnelt der Verfügbarkeit der Budesonid Arzneispezialität Cortiment (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kollagene Colitis:

Zwei randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Remissionseinleitungsstudien, mit einer Dauer von 6 und 8 Wochen, untersuchten die klinische und histologische Wirkung der Budesonid Arzneispezialität Entocort in einer Dosierung von 9 mg/Tag bei der Behandlung von kollagener Colitis. In der ersten dieser Studien wurde 23 randomisierten Patienten 9 mg/Tag Budesonid und 22 Patienten ein Placebo gegeben. Die Rate an klinischer Remission war in der Budesonid Gruppe signifikant höher ( $p < 0.001$ ) als in der Placebo Gruppe 86,9% vs. 13,6%. Eine histologische Verbesserung konnte in 14 der Patienten der Budesonid Gruppe (60,9%) und 1 Patient der Placebo Gruppe (4,5%) beobachtet werden ( $p < 0.001$ ).

In der zweiten Studie wurde 10 randomisierten Patienten Budesonid für 8 Wochen (9 mg/Tag für 4 Wochen, 6 mg/Tag für 2 Wochen und 3 mg/Tag für 2 Wochen) und 10 Patienten ein Placebo gegeben. Alle Patienten in der Placebo Gruppe sprachen klinisch auf die Behandlung an im Vergleich zu nur 2 Patienten in der Placebo Gruppe ( $p < 0.001$ ).

Zwei offene Studien (die mit den randomisierte, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Remissionseinleitungsstudien abgestimmt verliefen) untersuchten die Wirksamkeit der Budesonid Arzneispezialität Entocort in einer Dosierung von 9 mg/Tag während einer Dauer von 6 Wochen. In der ersten Studie erreichten 46 Patienten (96%) eine klinische Remission innerhalb von 2-30 Tagen (Durchschnitt 6,4 Tage), mit deutlichen Verbesserungen in der Stuhlkonsistenz. In der zweiten Studie in der ursprünglich 42 Patienten der Studie beitraten, waren 34 Patienten (81%) nach 6 Wochen in klinischer Remission (mit einer durchschnittlichen Stuhlgangfrequenz von 3 oder weniger Stuhlgängen pro Tag).

#### Lymphozytische Colitis:

Belege für die Anwendung bei dieser Indikation sind begrenzt. Es wurde eine randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Studie mit 15 Patienten mit lymphozytischer Colitis durchgeführt. 11 der Studienteilnehmer erhielten Budesonid in einer Dosierung von 9 mg/Tag und 4 der Studienteilnehmer erhielten ein Placebo für 8 Wochen. Ein klinisches Ansprechen (definiert als eine mindestens 50% Verbesserung in der Stuhlgangfrequenz) wurde in 25% der Placebo Gruppe vs. 91% der Budesonid Gruppe beobachtet ( $p = 0.03$ ).

#### Kinder und Jugendliche

Cortiment wurde bei Kindern nicht untersucht.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Oral verabreichtes, reines, mikronisiertes Budesonid wird offenbar vollständig resorbiert. Nach der Einnahme des reinen Wirkstoffes wird ein großer Teil im Ileum und im Colon ascendens resorbiert.

Die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach einer Einmalgabe von Cortiment bei gesunden Probanden wurde mit der von Entocort® verglichen. Die Ergebnisse waren vergleichbar und lagen bei etwa 10% aufgrund des First-Pass-Metabolismus in der Leber. Die maximale Plasmakonzentration von Budesonid beträgt 13 bis 14 Stunden nach der Gabe ca. 1,3 bis 1,8 ng/ml. Die gleichzeitige Einnahme von Cortiment zusammen mit Nahrung hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Resorption. Auch nach wiederholter Gabe fand sich kein Hinweis auf eine potenzielle Akkumulation.

### Verteilung

Budesonid hat ein großes Verteilungsvolumen (etwa 3 l/kg). Die Plasmaproteinbindung beträgt im

Durchschnitt 85 – 90%.

#### Biotransformation

Budesonid wird in der Leber umfassend zu Metaboliten mit geringer Glukokortikoidwirkung umgewandelt. Die Glukokortikoidaktivität der Hauptmetaboliten 6 $\beta$ -Hydroxybudesonid und 16 $\alpha$ -Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1% der Aktivität von Budesonid. Budesonid wird überwiegend über CYP3A, einer Untergruppe des Cytochrom-P-450-Enzyms, metabolisiert.

#### Elimination

Die Elimination von Budesonid wird durch die Resorption begrenzt. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min).

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten oder Erfahrungen zur Pharmakokinetik von Cortiment bei Kindern vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Eine präklinische toxikologische und toxikokinetische Bridging-Study verglich Cortiment mit einer Budesonid-Formulierung mit verzögerter Freisetzung (Entocort® EC 3 mg Kapseln, AstraZeneca) bei Cynomolgus-Affen. Es konnte gezeigt werden, dass Cortiment bei gleichem toxikologischem Profil zu einer verzögerten Spitzenexposition und einer reduzierten Gesamtexposition führt.

Die präklinischen Daten zeigten, dass Budesonid weniger schwere oder vergleichbare Nebenwirkungen wie andere Glukokortikoide, z. B. Gewichtszunahme, Atrophie der Nebennierenrinde und der Thymusdrüse und Auswirkungen auf die Leukozytenzahl verursacht. Wie bei anderen Glukokortikoiden können diese Steroidwirkungen, abhängig von Dosis und Dauer sowie erkrankungsabhängig, auch beim Menschen relevant sein.

Budesonid hatte bei Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde nachgewiesen, dass Budesonid, wie andere Glukokortikoide, zu Totgeburten oder Entwicklungsstörungen bei den Feten (kleinere Wurfgröße, intrauterine Wachstumsretardierung der Feten und Skelettveränderungen) verursacht. Von einigen Glukokortikoiden wurde berichtet, dass sie bei Tieren Gaumenspalten verursachen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht erwiesen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Budesonid zeigte in einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Tests keine Mutagenität. In chronischen Studien mit Budesonid an Ratten wurde eine leicht erhöhte Zahl an basophilen hepatischen Foci beobachtet und in Kanzerogenitätsstudien ein Anstieg der Inzidenz von primären hepatozellulären Neoplasmen, Astrozytomen (bei männlichen Ratten) und Mammatumoren (bei weiblichen Ratten). Diese Tumoren werden vermutlich durch spezifische Steroidrezeptor-Wirkungen, eine erhöhte metabolische Belastung und die anabole Wirkung auf die Leber verursacht. Dies sind alles Effekte, die auch aus Studien mit anderen Glukokortikoiden an Ratten bekannt sind und stellen somit einen Klassen-Effekt bei dieser Spezies dar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### ***Tablettenkern***

Stearinsäure (E570)  
Lecithin (Soja) (E322)  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### ***Tablettenüberzug***

Methacrylsäure - Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)  
Methacrylsäure - Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Triethylcitrat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten sind in Polyamid/Aluminium/PVC-Blistern mit einer Durchdrückfolie aus Aluminium, in einer Umverpackung aus Karton verpackt.

Die Packungen enthalten 10, 20, 30, 50, 60 oder 80 Tabletten.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.  
1100 Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

135913

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2020

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten