

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cortiment 9 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 9 mg budesoniidi.

INN. *Budesonidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

50 mg laktoosmonohüdraati

Sisaldab sojaõlist pärinevat letsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valged kuni valkjad, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega gastroresistentsed tabletid, läbimõõt ligikaudu 9,5 mm, paksus ligikaudu 4,7 mm, ühele küljele on pressitud „MX9”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Remissiooni induktsioon kerge kuni mõõduka raskusega ägeda haavandilise koliidiga täiskasvanutel, kellel ravi 5-aminosalitsüülhappega ei ole piisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Remissiooni indutseerimiseks soovitav ööpäevane annus on üks 9 mg tablett hommikul kuni kaheksa nädala kestel.

Ravi lõpetamisel võib olla kasulik annuse järkjärguline vähendamine (ravi lõpetamisest täpsemalt vt lõik 4.4).

Lapsed

Cortimenti tablettide ohutus ja efektiivsus 0...18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmete puudumise tõttu ei ole lastel kasutamine soovitatav kuni edasiste andmete saamiseni.

Eakad

Erisoovitusi annuste kohandamise kohta ei ole. Cortimenti kasutamise kogemusi eakatel on siiski vähe.

Maksa- ja neerukahjustusega patsiendid

Cortimenti 9 mg tablettide kasutamist ei ole uuritud maksa- ja neerukahjustusega patsientidel, seepärast tuleb ravimit sellistele patsientidele manustada ettevaatusega ja arstliku järelevalve all.

Manustamisviis

Üks tablett Cortiment 9 mg võetakse hommikuti suu kaudu koos toiduga või ilma. Tablett tuleb võtta koos klaasitäie veega. Seda ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest õhuke polümeerikate on mõeldud toimeaine prolungeeritud vabanemise tagamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, sojaõli, maapähkliõli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Cortimenti tablette tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on infektsioonid, hüpertensioon, *diabetes mellitus*, osteoporoos, peptilised haavandid, glaukoom või katarakt, samuti neil, kellel on pereanamneesis diabeet või glaukoom või mis tahes muu seisund, mille puhul glükokortikoidid võivad avaldada soovimatut toimet.

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muud nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvaesinevad haigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud pärast kortikosteroidide süsteemset ja paikset kasutamist.

Halvenenud maksatalitus võib glükokortikoidide, sealhulgas budesoniidi eritumist mõjutada ja põhjustada seeläbi suuremat süsteemset ekspositsiooni. Olge teadlik võimalike süsteemsete toimete suhtes. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuulub glaukoom.

Kui ravi kavatakse lõpetada, võib olla kasulik annuse järkjärguline vähendamine raviarsti äranägemisel.

Ravi Cortimenti tablettidega põhjustab väiksemat süsteemset steroidide kontsentratsiooni kui ravi konventsionaalse suukaudse glükokortikoidiga. Teiste steroididega ravimiselt üleminekul võivad tekkida sümptomid, mille põhjuseks on steroidide süsteemse kontsentratsiooni muutumine. Mõnedel patsientidel võib ärajätufaasis tekkida mittespetsiifiline üldine halb enesetunne, nt valu lihastes ja liigestes. Üldist ebapiisavat kortikosteroidide toimet tuleb kahtlustada siis, kui (harvadel juhtudel) peaksid tekkima sellised sümptomid, nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine. Neiljuhtudel võib mõnikord vajalikuks osutuda süsteemsete kortikosteroidide annuse ajutine suurendamine.

Kuna kortikosteroididel on teadaolevalt immunoloogiline toime, siis vähendab Cortimenti tablettidega koosmanustamine tõenäoliselt vaktsiinide immuunvastust.

Vältida tuleb samaaegset ketokonasooli või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamist. Kui see ei ole võimalik, peab ravimite manustamise vahele jääma võimalikult pikk intervall ja kaaluda tuleb ka Cortimenti annuse vähendamist (vt ka lõik 4.5). Pärast märkimisväärse koguse greibimahla (mis pärsib peamiselt soole limaskestas CYP3A4 aktiivsust) joomist suurenes süsteemne ekspositsioon suukaudselt manustatavale budesoniidile ligikaudu kaks korda. Nagu ka teiste peamiselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite puhul, tuleb samaaegselt budesoniidiga vältida regulaarset greibi või greibimahla tarvitamist (teised mahlad, nt apelsini- või õunamahl, ei pärsi CYP3A4 aktiivsust). Vt ka lõik 4.5.

Cortiment tabletid sisaldavad sojaõlist pärinevat letsitiini. Kui patsient on ülitundlik maapähkli või soja suhtes, ei tohi seda ravimit kasutada.

Cortiment tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ja neid ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Kortikosteroidide puhul kehtivad üldiselt järgmised hoiatused ja ettevaatusabinõud:

- Patsientidel, kes on üle läinud süsteemselt kortikosteroidravilt tugevama süsteemse toimega ravile, on täheldatud adrenokortikaalset supressiooni.
- Põletikureaktsiooni ja immuunsüsteemi supressioon suurendavad vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Kortikosteroidid võivad põhjustada hüpotalamuse-hüpopfüüsi-adrenokortikaaltelje (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) supressiooni ja nõrgendada organismi vastust stressile. Kui patsienti tuleb opereerida või ta puutub kokku mõne muu stressiolukorraga, on soovitatav lisaravi süsteemse kortikosteroidiga.
- Suukaudseid glükokortikoide võtvatel patsientidel võib tuulerõugete ja leetrite kulg olla raskem. Eriti hoolikalt tuleb vältida kokkupuudet nende infektsioonidega patsientidel, kes ei ole neid haigusi varem põdenud. Kui patsiendid on nakatunud või kahtlustatakse nakatumist, tuleb raviarstil oma äranägemisel kaaluda glükokortikosteroidide annuste vähendamist või ravi katkestamist.
- Steroididel võib olla süsteemseid toimeid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pikka aega. Nende hulka kuuluvad Cushingi sündroom, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luude mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt, glaukoom ja väga harva mitmesugused psühhiaatrilised/käitumuslikud häired (vt lõik 4.8).
- Süsteemsete kortikosteroidide kasutamist tuleb eriti hoolikalt kaaluda patsientide puhul, kellel endal või kelle lähisugulastel on praegu või anamneesis raske afektiivne häire. Mõnikord avalduvad tugeva süsteemse toimega kortikosteroidravi asendamisel varjatud allergiad, nt riniit ja ekseem, mis süsteemse ravimiga olid enne kontrolli all.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Budesoniid metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel. Selle ensüümi inhibiitorid on nt ketokonasool, itrakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid (sealhulgas kobitsistaati sisaldavad ravimid) ja greibimahl. Samaaegne ravi koos CYP3A4 inhibiitoritega võib eeldatavalt suurendada budesoniidi süsteemset ekspositsiooni mitu korda ja riski süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.4). Neid kombinatsioone tuleb vältida, välja arvatud, kui saadav kasu ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud tekkeriski, millisel juhul tuleb patsiente jälgida kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suhtes. Kombinatsioonravi kasutamisel peab kombineeritud ravimite annuste manustamise vahele jääma võimalikult pikk intervall ja kaaluda tuleb ka budesoniidi annuse vähendamist. Tõenäoliselt ei inhibeeri budesoniid teiste ravimite metaboliseerumist CYP3A4 vahendusel, sest budesoniidi afiinsus ensüümi suhtes on väike.

Samaaegne ravi CYP3A4 indutseerijatega (nagu karbamasepiin) võib ekspositsiooni budesoniidile vähendada, mistõttu võib olla vaja annust suurendada.

Teatud patsientidele märkimisväärset ohtu kujutavad koostoimed võivad tekkida kortikosteroidide kasutamisel koos südameglükosiidide (kaaliumisisalduse vähenemise tõttu tugevam toime) ja diureetikumidega (suurenenud kaaliumieritus).

Naistel, keda ravitakse ka östrogeenide ja rasestumisvastaste steroididega, on täheldatud kortikosteroidide suurenenud plasmakontsentratsioone ja tugevamaid toimeid, kuid budesoniidi võtmisel koos väikeseannuseliste kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettidega ei ole

nimetatud toimeid täheldatud.

Kuigi seda ei ole uuritud, võib kolestüramiini või antatsiidide samaaegne manustamine budesoniidi imendumist vähendada, nagu teistegi ravimite puhul. Seepärast ei tohi neid ravimeid võtta korraga, vaid vähemalt kahe tunni vahega.

Soovitavates annustes võetuna ei mõjuta omeprasool suukaudse budesoniidi farmakokineetikat, samas tsimetidiinil on kerge, kuid kliiniliselt ebaoluline mõju.

Kuna neerupealiste funktsioon võib olla pärsitud, võib AKTH stimulatsioonitest hüpopfüüsi puudulikkuse diagnoosimiseks anda vale tulemuse (madalad väärtused).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed inhaleeritava budesoniidi kasutamise kohta väga suurel hulgal rasedatel ei viita mingitele kõrvaltoimetele. Kuigi puuduvad andmed suukaudse manustamise mõju kohta raseduse tulemusele, on biosaadavus suukaudsel manustamisel väike. Loomkatsetes on tõestatud kortikosteroidide kahjulikkus ekspositsiooni korral suurtele ravimiannustele (vt lõik 5.3). Cortimenti võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasu emale kaalub üles võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima.

Inhaleeritava budesoniidi säilitusravi (200 või 400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) imetavatel astmaatilistel naistel põhjustas rinnaga toidetavatel imikutel ebaolulise budesoniidi süsteemse ekspositsiooni.

Farmakokineetilises uuringus oli hinnanguline ööpäevane annus imikul 0,3% ema ööpäevasest annusest mõlema annuse korral ning imikute keskmine plasmakontsentratsioon moodustas hinnanguliselt 1/600 ema plasmakontsentratsioonist, mille põhjal võib oletada imiku täielikku suukaudset biosaadavust.

Budesoniidi kontsentratsioonid imiku vereanalüüsides olid kõik alla tuvastamise taseme piiri. Põhinedes inhaleeritava budesoniidi andmetele ning asjaolule, et budesoniidi farmakokineetilised omadused terapeutilise annuse piires püsivad lineaarsed pärast budesoniidi inhaleeritud, suukaudset ja rektaalset manustamist, on terapeutilistes annustes budesoniidi toime rinnapiimatoidul olevale imikule eeldatavalt madal. Need andmed toetavad budesoniidi pidevat suukaudset ja rektaalset manustamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Cortimenti mõju kohta inimese fertiilsusele. Pärast ravi budesoniidiga ei tekkinud rottide viljakuses muutusi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Cortimenti toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole tehtud. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et vahetevahel võib esineda peeringlust või väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Cortiment'iga teostatud kliiniliste uuringute käigus teatatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1. Selle ravimirühma kohta teatatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 2. II ja III faasi kliinilistes uuringutes oli soovitatavas annuses (9 mg ööpäevas) manustatud Cortimenti tablettidega esinenud

kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldav platseebo puhul täheldatuga. Enamik kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad ja mitte tõsise iseloomuga.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt järgmisele esinemissagedusele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1 Cortiment'iga seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute käigus rohkem kui ühel korral (N=255)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime eelistatud termin	
	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gripp
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukotsütoos
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Muutunud meeleolu
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus
Seedetrakti häired	Iiveldus Valu ülakõhus Pinge kõhus Kõhuvalu Suukuivus Düspepsia	Kõhupuhitus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Seljavalu Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Perifeersed tursed
Uuringud	Vere kortisoolisisalduse vähenemine	

Tabel 2 Ravimrühma kohta teatatud kõrvaltoimed (soolepõletikuvastased ained, lokaalselt toimivad kortikosteroidid, budesoniid)

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Cushingoidilaadsed nähud			Kasvupeetus lastel*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia			
Psühhiaatrilised häired	Käitumuslikud muutused, nagu närvilisus, unetus ja meeleolu muutused Depressioon	Psühhomotoorne hüperaktiivsus Ärevus	Aggressioon	

Närvisüsteemi häired		Treemor		
Silma kahjustused			Katarakt sh subkapsulaarne katarakt Glaukoom Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)	
Südame häired	Palpitatsioonid			
Seedetrakti häired	Düspepsia			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahareaktsioonid (urtikaaria, eksanteem)		Ekhümoos	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruaaltsükli häired			

* Teadmiseks, et Cortiment'i ei soovitata kasutada lastel (vt lõik 4.2)

Enamik selles ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud kõrvaltoimed võivad ilmuda ka ravi ajal teiste glükokortikosteroididega.

Esineda võivad süsteemsetele kortikosteroididele tüüpilised kõrvaltoimed (nt Cushingoidilaadsed nähud ja kasvupeetus). Need kõrvaltoimed on sõltuvad annusest, ravi ajast, samaaegselt ja varasemast kortikosteroidide manustamisest ning individuaalsest tundlikkusest.

Lapsed

Andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kuna Cortimenti tablettide süsteemne saadavus on väike, ei põhjusta äge üleannustamine ka väga suurte annustega eeldatavalt ägedat kliinilist kriisi. Spetsiifilist antidooti ägeda üleannustamise puhuks ei ole. Rakendatakse toetavat ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soolepõletikuvastased ained, lokaalselt toimivad kortikosteroidid
ATC kood: A07EA06

Toimemehhanism

Budesoniidi täpne toimemehhanism haavandilise koliidi ravis ei ole päris selge. Üldiselt pärsib budesoniid paljusid põletikuprotsesse, sealhulgas tsütokiinide produktsiooni, põletikurakkude aktivatsiooni ja adhesioonimolekulide ekspressiooni endoteeli- ja epiteelirakkudel. Prednisolooniga kliiniliselt ekvivalentsetes annustes manustatud budesoniid põhjustab

märkimisväärselt väiksemat HPA-telje supressiooni ja mõjutab vähem põletikumarkereid.

Kliiniliste farmakoloogiliste ja farmakokineetiliste uuringute andmed viitavad, et Cortimenti tablettide toime põhineb ravimi paiksel toimel sooles.

Farmakodünaamilised toimed

MMX-i prolongeeritud vabanemise tehnoloogiat iseloomustab mitmest maatriksist koosnev struktuur, mis on kaetud gastroresistentse kattega. Kate lahustub intestinaalses vedelikus, mille pH on üle 7.

Manustatud ravimvormi gastroprotektiivne kiht kaitseb annust mao ja kaksteistsõrmiksoole läbimise ajal kuni soole alumisse ossa jõudmiseni. Kui kaitsekiht laguneb, puutub intestinaalne vedelik kokku hüdrofiilsete maatrikspolümeeridega, mis hakkavad paisuma ja moodustavad viskoosse geelmaatriksi. Geelmaatriksisse tungiva lahusti toimel vabaneb lipofiilsetest maatriksitest toimeaine. Seejärel vabaneb budesoniid kontrollitud kiirusega soolevalendikku kogu kooloni ulatuses.

Budesoniid on glükokortikoid, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse raviks. Sellel on paikne põletikuvastane toime, kuid see ei vähenda kortisooli kontsentratsiooni samal määral kui süsteemsed glükokortikoidid.

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanutel on läbi viidud kaks randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilist uuringut, mis hõlmasid 1022 kerge kuni mõõduka aktiivsusega haavandilist koliiti põdevat patsienti. Kaheksa nädala kestel said 255 patsienti raviks 9 mg Cortimenti ööpäevas. Uuringusse kaasatud patsiente ei olnud varem ravitud (42% ravikavatsuslikust populatsioonist (ITT)) või ei olnud ravi 5-ASA-ga neil raviefekti andnud (58% ITT). Mõlemas uuringus oli võrdlusrühm, ühes mesalasiin (Asacol) ja teises budesoniid (Entocort), et näidata uuringu tundlikkust. Mõlemas uuringus kasutati remissiooni määratlemiseks UCDAI skoori ≤ 1 , kus pärakuverejooksude puudumine, istesagedus ja normaalne limaskest (ilma rabaduse tunnusteta) andsid 0 punkti ja ≥ 1 punkti andis endoskoopiaskoori vähenemine.

Cortiment 9 mg tablettide mõju esmasele tulemusnäitajale:

Uuring	Cortiment 9 mg Remissioon (%)	Platseebo Remissioon (%)	P =
Uuring CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Uuring CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Cortiment 9 mg tablettidega saavutati mõlemas uuringus platseeboga võrreldes statistiline erinevus, vastavalt 10,4% ja 12,9%.

5-ASA on kerge kuni mõõduka haiguse standardravim. Cortimenti ja 5-ASA omavahelise võrdluse tulemuste kohta andmeid ei ole. Seega ei ole Cortimenti koht raviskeemides veel kindlaks määratud. Mõned patsiendid võivad saada kasu esmasest ravist Cortimentiga.

Lapsed

Lastel ei ole Cortimenti kasutamist uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lihtsa mikroniseeritud ühendi suukaudsel manustamisel paistab imendumine olevat täielik. Suur osa lihtsas ravimvormis toimeainest imendub iileumist ja alanevast käärsoolest.

Budesoniidi süsteemset saadavust pärast Cortimenti tablettide ühekordset manustamist tervetele vabatahtlikele võrreldi Entocorti süsteemse saadavusega ja tulemused leiti olevat sarnased: esmase maksapassaaži läbimise tõttu ligikaudu 10%. Budesoniidi maksimaalne plasmakontsentratsioon on 13...14 tundi pärast manustamist ligikaudu 1,3...1,8 ng/ml. Cortimenti tablettide manustamine koos toiduga ei mõjuta ravimi imendumist kliiniliselt olulisel määral. On tõestatud, et korduval manustamisel ravim ei kuhju.

Jaotumine

Budesoniidil on suur jaotusruumala (ligikaudu 3 l/kg). Seonduvus plasmavalkudega on keskmiselt 85...90%.

Biotransformatsioon

Budesoniid muudetakse ulatusliku biotransformatsiooni käigus maksas nõrga glükokortikoidse toimega metaboliitideks. Peamiste metaboliitide, 6beeta-hüdroksübudesoniidi ja 16alfa-hüdroksüprenisooloni glükokortikoidne toime moodustab vähem kui 1% budesoniidi toimest. Budesoniidi metabolism toimub peamiselt CYP3A, tsütokroom P450 alaperekonna vahendusel.

Eritumine

Budesoniidi eritumise kiirust piirab imendumine. Budesoniidi süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,2 l/min).

Lapsed

Cortimenti tablettide farmakokineetika kohta lastel andmed ja kogemused puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniline toksikoloogiline ja toksikokineetiline ühendav uuring (*bridging study*) Cynomolgus'e liiki kuuluvatel ahvidel, milles võrreldi Cortimenti tablette olemasoleva budesoniidi prolongeeritud vabastava ravimvormiga (Entocort® EC 3 mg kapslid, AstraZeneca), kinnitas, et Cortimenti tablettide toimel tekib maksimaalne kontsentratsioon hiljem ja koguekspositsioon on väiksem kui olemasoleval budesoniidi ravimvormil, samas kui toksikoloogilise profiili kattuvus säilib.

Prekliinilised andmed näitavad, et budesoniid põhjustab kas nõrgemaid toimeid kui teised glükokortikoidid või sarnaseid toimeid, nt kehakaalu tõus, neerupealiste ja harknäärme atroofia ning mõju leukotsüütide arvule. Nagu teiste glükokortikosteroidide puhul, samuti sõltuvalt annusest ja ravi kestusest ning ravitavast haigusest, võivad need steroidide toimed olla olulised ka inimesel.

Budesoniid ei mõjutanud rottide viljakust. On tõestatud, et nagu teisedki glükokortikosteroidid, põhjustab ka budesoniid tiinetel rottidel ja küülikutel loote surma ja loote arenguhäireid (väiksem pesakond, intrauteriinne loote kasvupeetus ja skeleti arenguhäired). Mõnede glükokortikoididega seoses on loomadel teatatud suulaelõhede tekkest. Ei ole kindlaks tehtud, kas neil leidudel on tähtsust ka inimesele (vt ka lõik 4.6).

Terves hulgas *in vitro* ja *in vivo* katsetes ei olnud budesoniidil mutageenseid toimeid. Budesoniidi pikaajalise kasutamise uuringutes rottidel täheldati pisut suurenenud basofiilsete kollete esinemissagedust maksas ja kartsinogeensuse uuringutes täheldati esmaste hepatotsellulaarsete kasvajat suurenenud esinemissagedust, astrotsütoome (isastel rottidel) ja piimanäärme kasvujaid (emastel rottidel). Neid kasvujaid põhjustab tõenäoliselt spetsiifiline steroidireseptorite toime, suurenenud metaboolne koormus ja anaboolised toimed maksale – toimed, mis on teada ka teiste glükokortikosteroidide uuringutest rottidel ja seega esindavad sellel liigil tekkivaid ravimklassile iseloomulikke toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Steariinhape (E570)
Letsitiin (soja) (E322).
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Laktoosmonohüdraat
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1 : 1)
Metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1 : 2)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Trietüültsitraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakitud polüamiid/alumiinium/PVC fooliumist blisterpakenditesse, mis on kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga ja pakendatud pappkarpi.

Pakendis on 10, 20, 30, 50, 60 või 80 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

867315

9. ESMASEMÜÜGILOAVÄLJASTAMISE/MÜÜGILOAUUENDAMISEKUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2018