

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CORTIMENT® MMX 9 mg (Budesonida)
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	9 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/PA/PVC/AL con 10 tabletas de liberación prolongada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FERRING INTERNATIONAL CENTER S. A., Saint-Prex, Suiza.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	COSMO SPA., Milán, Italia.
Número de Registro Sanitario:	M-19-042-A07
Fecha de Inscripción:	24 de junio de 2019
Composición:	Cada tableta de liberación prolongada contiene:
	Budesonida micronizada 9,0 mg
	Lactosa monohidratada 50,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Cortiment tabletas está indicado en adultos para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada activa (UC) donde el tratamiento con ácido 5-aminosalicílico no es suficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, al aceite de soya, al aceite de maní o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cortiment tabletas debe usarse con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o catarata o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma o que padezcan otros trastornos en los que el uso de glucocorticoides pueda tener efectos secundarios.

Se pueden informar trastornos visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSC) informadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

La disminución de la función hepática puede afectar la eliminación de glucocorticoides, incluida la budesonida, causando una mayor exposición sistémica. Se debe prestar atención a los posibles eventos adversos a nivel sistémico. Los posibles efectos sistémicos incluyen glaucoma.

Cuando se deba suspender la terapia, puede ser útil reducir gradualmente la dosis, a discreción del médico tratante.

El tratamiento con Cortiment tabletas conduce a niveles más bajos de esteroides sistémicos en relación con la terapia tradicional con glucocorticoides orales. Pasar de otras terapias con esteroides puede provocar síntomas relacionados con el cambio de los niveles de esteroides sistémicos. Algunos pacientes pueden experimentar una sensación de malestar no especificado durante la fase de abstinencia, como dolor muscular y articular. Si en casos raros surgen síntomas como agotamiento, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, se debe sospechar un efecto general deficiente de los corticosteroides. En estos casos, en ocasiones puede ser necesario un aumento temporal de la dosis de corticosteroides sistémicos.

Dado que es sabido que los corticosteroides tienen efectos inmunológicos, es probable que la administración concomitante de Cortiment tabletas reduzca la respuesta inmune a las vacunas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4. Si esto no es posible, el período entre tratamientos debe ser lo más largo posible y también se debe considerar una reducción de la dosis de Cortiment (ver también la sección Interacciones). Después de una ingesta significativa de jugo de pomelo (que inhibe la actividad de CYP3A4 principalmente a nivel de la mucosa intestinal), la exposición sistémica a la budesonida tomada por vía oral aumentó aproximadamente al doble. Como en el caso de otras drogas metabolizadas principalmente a través de la CYP3A4, es necesario evitar la ingestión regular de pomelo o jugo de pomelo junto con la administración de budesonida (otros jugos de frutas, como el jugo de naranja o de manzana, no inhiben la CYP3A4). Ver también la sección Interacciones.

Cortiment tabletas contiene lecitina (aceite de soya). Si el paciente es hipersensible al maní o la soya, no debe usar este medicamento.

Cortiment tabletas contiene lactosa monohidrato y no debe ser tomado por pacientes con problemas hereditarios raros, como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

En general, se han identificado las siguientes advertencias y precauciones para los corticosteroides:

Se ha observado supresión adrenocortical al cambiar a los pacientes del tratamiento con corticosteroides sistémicos con un mayor efecto sistémico.

La supresión de la respuesta inflamatoria y del sistema inmune aumenta la susceptibilidad a las infecciones.

Los corticosteroides pueden causar la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y reducir la respuesta al estrés. Cuando los pacientes se someten a cirugía u otros tipos de estrés, se recomienda una terapia sistémica complementaria con corticosteroides.

La varicela y el sarampión pueden seguir un curso más severo en pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides orales. Se debe tener especial cuidado para evitar la exposición en pacientes que no hayan tenido previamente estas enfermedades. Si el paciente está infectado o se sospecha que está infectado, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia con glucocorticosteroides, a discreción del médico tratante.

Puede haber efectos sistémicos al tomar esteroides, particularmente si se prescriben en dosis altas y por largos períodos. Dichos efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y muy raramente un amplio espectro de efectos psiquiátricos/conductuales (ver la sección Reacciones Adversas).

Se debe tener especial precaución al considerar el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con trastornos afectivos actuales o pasados graves en su historia personal o de familiares de primer grado. El reemplazo del tratamiento con corticosteroides con un alto efecto sistémico a veces puede revelar la presencia de alergias, p. ej., rinitis y eccema, previamente controladas por el fármaco sistémico.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos con Cortiment se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas informadas para la clase terapéutica se presentan en la Tabla 2. En los ensayos clínicos de Fase II y III, la incidencia de eventos adversos para Cortiment tabletas, a la dosis recomendada de 9 mg/día, fue comparable al placebo. La mayoría de los eventos adversos fue de intensidad leve a moderada y de naturaleza no grave.

Los eventos adversos se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, <1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, <1/100$); raros ($\geq 1/10,000, <1/1000$); muy raros ($<1/10,000$).

Tabla 1 Reacciones adversas relacionadas con el fármaco Cortiment informadas durante los ensayos clínicos con más de un caso (N = 255)

Clasificación por sistemas y órganos según MedDRA	Terminología preferida para las Reacciones Adversas al Fármaco	
	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones		Influenza
Patologías del sistema linfohematopoyético		Leucocitosis
Desórdenes psiquiátricos	Insomnio	Estado de ánimo alterado
Patologías del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos
Patologías gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal superior Distensión abdominal Dolor abdominal Boca seca Dispepsia	Flatulencia
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo.	Acné	
Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Mialgia	Dolor de espalda Espasmos musculares
Patologías sistémicas y afecciones relacionadas con la vía de administración	Fatiga	Edema periférico
Pruebas de diagnóstico	Reducción del cortisol en sangre	

Tabla 2 Eventos informados para la clase terapéutica (agentes antiinflamatorios intestinales, corticosteroides localmente activos, budesonida)

Clasificación para sistemas y órganos según MedDRA	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Patologías endócrinas	Características Cushingoides			Retraso del crecimiento en niños*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia			
Trastornos psiquiátricos	Cambios del comportamiento como nerviosismo, insomnio y cambios de humor Depresión	Hiperactividad psicomotora Ansiedad	Agresividad	
Patologías del sistema nervioso		Temblores		
Patologías del ojo			Catarata incluida la catarata subcapsular Glaucoma Visión borrosa (ver también la sección 4.4)	
Patologías cardíacas	Palpitaciones			
Patologías gastrointestinales	Dispepsia			
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de la piel (urticaria, erupción)		Equimosis	
Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Calambres musculares			
Patologías del sistema reproductor y de las mamas	Trastornos menstruales			

*Tener en cuenta que no se recomienda el uso de Cortiment en niños (ver sección Posología)

La mayoría de los eventos adversos mencionados en este Resumen de las Características del Producto también se pueden esperar para otros tratamientos con glucocorticoides.

Pueden surgir efectos secundarios típicos de los corticosteroides sistémicos (p. ej., características cushingoides y retraso del crecimiento). Estos efectos secundarios dependen de la dosis, la duración del tratamiento, la ingesta concomitante y previa de corticosteroides y la sensibilidad individual.

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas que ocurren después de la autorización del medicamento es importante, ya que permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y modo de administración:

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada para inducir la remisión es una tableta de 9 mg por la mañana, durante un máximo de 8 semanas.

Cuando se suspende el tratamiento, puede ser útil reducir gradualmente la dosis (para más detalles sobre la suspensión del tratamiento, ver la sección Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Cortiment tabletas en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos, por lo que no se recomienda el uso en la población pediátrica hasta que haya más datos disponibles.

Ancianos

No se recomienda un ajuste de dosis particular. Sin embargo, la experiencia del uso de Cortiment en ancianos es limitada.

Población con insuficiencia renal y daño hepático

Cortiment 9 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y daño hepático, por lo que se debe tener precaución al administrar y controlar el producto en estos pacientes.

Modo de administración

Una tableta de Cortiment 9 mg se toma por vía oral por la mañana, con o sin comida. La tableta debe ingerirse con un vaso de agua y no debe romperse, triturarse ni masticarse, dado que el recubrimiento de película está diseñado para garantizar una liberación prolongada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción.

La budesonida se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de esta enzima son, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (incluidos los medicamentos que contienen cobicistat) y jugo de pomelo. Se cree que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A puede aumentar varias veces la exposición sistémica a la budesonida y el riesgo de efectos secundarios sistémicos (ver la sección Advertencias y Precauciones). Se debe evitar la combinación a menos que el beneficio no supere el mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos debido a los corticosteroides, en este caso es necesario controlar a los pacientes para verificar la ausencia de efectos secundarios sistémicos debido a los corticosteroides. Si se combinan

los tratamientos, el período entre ellos debe ser lo más largo posible y se debe considerar una reducción de la dosis de budesonida. Es poco probable que la budesonida inhiba otras drogas metabolizadas por la CYP3A4, dada la baja afinidad de la budesonida con esta enzima.

El tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 como la carbamazepina puede reducir la exposición a la budesonida, lo que puede requerir un aumento de la dosis.

Las interacciones con corticosteroides que pueden representar un riesgo significativo para los pacientes seleccionados son aquellas con glucósidos cardioactivos (mayor efecto debido a los niveles reducidos de potasio) y con los diuréticos (mayor eliminación de potasio).

Se han observado incrementos de los niveles plasmáticos y efectos mejorados de los corticosteroides en mujeres que también reciben anticonceptivos con estrógenos y esteroides, pero este efecto no se ha observado con la budesonida y la ingesta concomitante de anticonceptivos orales combinados a dosis bajas.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos puede reducir la absorción de la budesonida, de manera similar a otras drogas. Por lo tanto, estas preparaciones no deben tomarse simultáneamente, sino al menos con dos horas de diferencia.

A las dosis recomendadas, el omeprazol no afecta la farmacocinética de la budesonida oral, mientras que la cimetidina tiene un efecto leve, pero clínicamente insignificante.

Dado que se puede suprimir la función suprarrenal, una prueba de estimulación con ACTH para el diagnóstico de insuficiencia hipofisaria puede dar un resultado falso (valores bajos).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Los datos sobre el uso de budesonida inhalada en una gran cantidad de embarazos expuestos no indican efectos adversos. Aunque no hay datos sobre los resultados de los embarazos después de la administración oral, la biodisponibilidad después de la administración oral es baja. En experimentos con animales, a altas exposiciones, se ha demostrado que los corticosteroides son dañinos (ver la sección Preclínica y Seguridad). Cortiment solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna.

La terapia de mantenimiento con budesonida inhalada (200 o 400 microgramos dos veces al día) en mujeres asmáticas que amamantan conduce a una exposición sistémica insignificante a la budesonida en los lactantes.

En un estudio farmacocinético, la dosis diaria pediátrica estimada fue un 0,3 % de la dosis diaria materna para ambos niveles de dosificación, y la concentración plasmática media en los lactantes se estimó en 1/600 de las concentraciones observadas en el plasma materno, asumiendo una biodisponibilidad oral completa en los niños.

En los niños, todas las concentraciones de budesonida en las muestras de plasma estaban por debajo del límite de detección. En base a los datos obtenidos con la budesonida inhalada y el hecho de que la budesonida tiene propiedades farmacocinéticas lineales dentro de los rangos de dosificación terapéutica después de la administración inhalada, oral y rectal, se prevé una baja exposición para el lactante a las dosis terapéuticas de budesonida. Estos datos respaldan el uso continuo de budesonida, administrada por vía oral y rectal, durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Cortiment en la fertilidad humana. No hubo efectos sobre la fertilidad de ratas después del tratamiento con budesonida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos de Cortiment sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos u operar máquinas, se debe considerar que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio

Sobredosis:

Dada la baja disponibilidad sistémica de Cortiment tabletas, no se prevé que una sobredosis aguda, incluso a dosis muy altas, conduzca a una crisis clínica aguda. En caso de sobredosis aguda, no hay antídotos específicos disponibles. El tratamiento consiste en una terapia de apoyo y sintomática.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A07E A06.

Grupo farmacoterapéutico: Tracto alimentario y metabolismo, Antidiarreicos, antiinflamatorios/Antifebriles intestinales, Agentes antiinflamatorios intestinales, Corticosteroides para uso local.

Antiinflamatorios intestinales, corticosteroides de acción local.

Mecanismo de acción

El exacto mecanismo de acción de la budesonida en el tratamiento de la colitis ulcerosa no se entiende completamente. En general, la budesonida inhibe muchos procesos inflamatorios, incluida la producción de citocinas, la activación de células inflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y epiteliales. En dosis clínicamente equivalentes a la prednisolona, la budesonida produce una supresión significativamente menor del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y tiene un impacto menor en los marcadores de la inflamación.

Los datos de los estudios de farmacología clínica y farmacocinética indican que el mecanismo de acción de Cortiment tabletas se basa en una acción local en el intestino.

Efectos farmacodinámicos

La tecnología de liberación prolongada MMX se caracteriza por una estructura de matriz múltiple cubierta por un recubrimiento gastrorresistente que se disuelve en los fluidos intestinales con un pH superior a 7.

Después de la administración de la forma farmacéutica, la capa gastroprotectora la protege durante el tránsito a través del estómago y el duodeno hacia la parte inferior del intestino. Después de la disolución de la capa protectora, el fluido intestinal entra en contacto con los polímeros de la matriz hidrofílica, que comienza a hincharse hasta formar una matriz de gel viscoso. El solvente que ingresa a la matriz de gel disuelve el ingrediente activo de las matrices lipofílicas. La budesonida se libera en el tracto intestinal a una velocidad controlada en todo el colon.

La budesonida es un glucocorticoide utilizado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Presenta una actividad antiinflamatoria tópica, pero no reduce los niveles de cortisol en un grado igual a los glucocorticoides sistémicos.

Eficacia clínica

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados de Fase III en 1022 pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de leve a moderada. Doscientos cincuenta y cinco (255) pacientes fueron tratados con Cortiment 9 mg por día durante 8 semanas. Los

pacientes incluidos en el estudio eran tratamientos nuevos (42 % ITT) o provenientes del tratamiento fallido con ácido 5-aminosalicílico (58 % ITT). Ambos estudios incluían un brazo de referencia, mesalazina (Asacol) y budesonida (Entocort) respectivamente para demostrar la sensibilidad a la prueba. En ambos estudios, la definición aplicada de remisión fue puntaje UCDAI 1, con un puntaje de 0 para sangrado rectal y frecuencia de heces, mucosa normal (ausencia de friabilidad) y reducción ≥ 1 punto en el puntaje endoscópico.

Efecto de las tabletas de Cortiment 9 mg sobre el criterio de valoración principal:

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

La significación estadística se logró para Cortiment 9 mg versus placebo en ambos estudios y las diferencias versus placebo fueron 10,4 % y 12,9 %, respectivamente.

El ácido 5-aminosalicílico es el estándar de curación para el tratamiento de la enfermedad de leve a moderada. Los resultados de la comparación cabeza a cabeza entre Cortiment y ácido 5-aminosalicílico no están disponibles. Por lo tanto, queda por establecerse el posicionamiento en el flujo terapéutico. Algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento inicial con Cortiment.

Población pediátrica

Cortiment no se ha estudiado en la población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Después de la administración oral de la molécula micronizada simple, la absorción parece completa. Un alto porcentaje del fármaco no formulado es absorbido por el íleon y el colon ascendente.

La disponibilidad sistémica de budesonida después de la administración única de Cortiment tabletas en voluntarios sanos se comparó con la de Entocort y fue similar, aproximadamente un 10 %, debido al metabolismo hepático de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas de budesonida son aproximadamente 1,3-1,8 ng/ml después de 13-14 horas de la administración. La administración concomitante de Cortiment tabletas con alimentos no tuvo efectos clínicos significativos sobre la absorción. No se ha demostrado una acumulación potencial del fármaco con administraciones repetidas.

Distribución

La budesonida tiene un alto volumen de distribución (aproximadamente 3 l/kg). La unión con proteínas plasmáticas se ubica en un promedio de 85-90 %.

Biotransformación

La budesonida está sujeta a una extensa biotransformación en el hígado en metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxi-prednisolona, es inferior al 1 % de la actividad de la budesonida. El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por CYP3A4, una subfamilia del citocromo P450.

Eliminación

La velocidad de eliminación de la budesonida está limitada por la absorción. La budesonida tiene una elevada depuración sistémica (aproximadamente 1,2 l/min).

Población pediátrica

No hay datos o experiencia con respecto a la farmacocinética de Cortiment tabletas en la población pediátrica.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El medicamento no utilizado y los residuos derivados del mismo deben eliminarse de acuerdo con la normativa local vigente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2022.