

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, país:	FERRING INTERNATIONAL CENTER S. A., Saint-Prex, Suiza.
Fabricante, país:	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 está indicada 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 de la sustancia activa, lecitina (derivada del aceite de soya, o cualquiera de los excipientes enlistados).

Precauciones:

Se debe usar Cortiment con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas o historial familiar de diabetes o glaucoma o con alguna otra condición donde el uso de glucocorticoides puede presentar efectos no deseados.

La función hepática reducida puede afectar la eliminación de glucocorticoides incluyendo la budesonida, causando mayor exposición sistémica. Se debe tener en cuenta los posibles efectos secundarios sistémicos. Efectos sistémicos potenciales incluyen el glaucoma.

Cuando el tratamiento debe discontinuarse, puede ser útil reducir gradualmente la dosis a criterio del médico tratante.

El tratamiento con Cortiment resulta en un nivel sistémico menor de esteroides que la terapia convencional con glucocorticoides orales.

La transferencia de otra terapia de esteroides resulta en síntomas relacionados con el cambio de niveles de esteroides sintéticos.

Algunos pacientes pueden sentirse enfermos de forma no específica durante la fase de retiro del medicamento, por ejemplo, dolor muscular y en articulaciones. Se podría sospechar un efecto general de corticosteroide insuficiente, si en raros casos, ocurren síntomas como fatiga, dolor de cabeza, náuseas y vómito. En esos casos, en ocasiones es necesario un aumento en la dosis de corticosteroides sistémicos.

Como los corticosteroides son conocidos por sus efectos inmunológicos, es probable que la co-administración de Cortiment reduzca la respuesta a las vacunas.

La administración consiguiente del ketoconazol u otro inhibidor potente debería ser evitado.

Si esto no es posible, el período entre tratamientos debería ser tan largo como sea posible y se debe considerar una reducción de la dosis de Cortiment. Después la ingesta significativa de jugo de toronja (que inhibe la actividad CYP3A predominantemente en la mucosa intestinal), la exposición sistémica por Budesonida oral se incrementa aproximadamente al doble. Como con otros fármacos que son metabolizados principalmente por el CYP3A, se debe evitar la ingesta regular de jugo de toronja simultáneamente con Budesonida (otros jugos como el de naranja o de manzana no inhiben la actividad CYP3A).

Cortiment contiene lecitina (aceite de soya). Si un paciente es hipersensible al cacahuete o soya, este medicamento no debe ser usado.

Cortiment contiene lactosa monohidrato y no deben ser tomadas por pacientes con problemas hereditarios raros como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las siguientes advertencias y precauciones han sido identificadas generalmente por corticosteroides.

Se ha observado supresión de la corteza suprarrenal cuando los pacientes han recibido tratamiento con corticosteroides sistémicos con un mayor efecto sistémico

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

Los corticosteroides pueden causar supresión del eje HPA y reduce la respuesta al estrés. Cuando los pacientes estén sometidos a cirugías u otro tipo de estrés, se recomienda un tratamiento de corticosteroides sistémicos.

La varicela y el sarampión pueden seguir un curso más grave en los pacientes tratados con glucocorticoides orales. En particular debe tenerse cuidado de evitar la exposición de los pacientes que no han tenido previamente estas enfermedades. Si los pacientes están infectados o sospechosos de estar infectados, considerar la reducción o interrupción del tratamiento con glucocorticoides a criterio del médico tratante

Los efectos sistémicos de los esteroides se pueden presentar, particularmente cuando se prescriben a dosis altas y por períodos prolongados. Dichos efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y muy raramente una amplia gama de efectos psiquiátricos/de comportamiento.

Se requiere de cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historial previo de desórdenes afectivos severos, o en parientes de primer grado.

El remplazo de alto efecto del tratamiento con corticosteroides sistémicos a veces desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczema que se controla previamente por el fármaco sistémico.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de Fase II y III, la incidencia de eventos adversos para Cortiment, a una dosis recomendada de 9 mg / día, fue comparable al placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad moderada y de naturaleza no seria.

Se puede ver un resumen de las reacciones adversas reportadas durante los dos estudios clínicos pivotaes (N=255) con más de un caso, en la siguiente tabla:

Las reacciones adversas reportadas son listadas de acuerdo a la siguiente frecuencia: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Términos preferidos de Eventos Adversos	
	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	No comunes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1 / 100$)
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal superior Distensión abdominal Dolor abdominal Boca seca Dispepsia	Flatulencia
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo
Desórdenes psiquiátricos	Insomnio	Alteración del humor
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	edema periférico
Trastornos del tejido conectivo y musculo esquelético	Mialgia	Dolor de espalda Espasmo muscular
Investigaciones	Decremento del cortisol sanguíneo	
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático		leucocitosis

Ocasionalmente, se pueden presentar los efectos secundarios típicos de los glucocorticosteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la dosis, duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con otros glucocorticosteroides y de la sensibilidad individual.

Los efectos secundarios incluyen:

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

Exantema alérgico, estrías rojas, petequias, eccimosis, acné por esteroides, retraso en la cicatrización, dermatitis por contacto.

Desórdenes musculoesqueléticos, de los huesos, tejido conectivo:

Necrosis asépticas del hueso (fémur y cabeza del húmero).

Desórdenes oculares:

Glaucoma, cataratas.

Desórdenes psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia.

Desórdenes gastrointestinales:

Dolencias estomacales, úlcera duodenal, pancreatitis.

Desórdenes del metabolismo y la nutrición:

Síndrome de Cushing, cara redonda, obesidad truncal, tolerancia a la glucosa reducida, diabetes mellitus, retención de sodio con formación de edemas, excreción excesiva de potasio, inactividad y/o atrofia del cortex adrenal, retraso de crecimiento en niños, desórdenes de la secreción de hormonas sexuales (como amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Desórdenes vasculares:

Hipertensión, riesgo incrementado de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia después de una terapia a largo plazo).

Desórdenes del sistema inmunológico:

Interferencia con la respuesta inmune (por ejemplo, incremento en el riesgo de infecciones).

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento.

Posología y modo de administración:

Adultos

La dosis diaria recomendada para la inducción de la remisión es una tableta de 9 mg en la mañana, hasta por 8 semanas.

Cuando el tratamiento se discontinúa, puede ser útil disminuir gradualmente la dosis.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Cortiment en niños de 0 – 18 años no se ha establecido. No se tienen datos disponibles, por lo tanto, no se recomienda el uso en población pediátrica hasta que se disponga de datos adicionales.

Ancianos

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

Población con insuficiencia renal y hepática

Cortiment no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal, por lo tanto se debe tener cuidado en la administración y monitoreo del producto en estos pacientes.

Método de administración

Se toma una tableta de Cortiment oralmente en la mañana, con o sin alimentos. La tableta se debe tragar con un vaso de agua y no se debe romper, quebrar o masticar debido a que se pretende que el recubrimiento asegure la liberación prolongada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Budesonida tiene una biodisponibilidad sistémica menor en comparación con otros glucocorticoides, por ello la interacción fármaco – fármaco puede ser reducida en comparación con muchos glucocorticoides. Los pacientes con un riesgo incrementado de interacciones farmacológicas incluyen ancianos con disfunción renal o hepática.

Budesonida es metabolizada vía citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de esta enzima, como ketoconazol, itraconazol y jugo de toronja, pueden incrementar la exposición sistémica a Budesonida (ver secciones 4.4 y 5.2). La co-administración con ketoconazol resulta en un incremento 8 veces en el área bajo la curva de la concentración (ABC) de Budesonida, en comparación con Budesonida sola. El jugo de toronja, un inhibidor del CYP3A4 de la mucosa intestinal en altas cantidades, dobla aproximadamente la exposición sistémica a Budesonida. Se pueden esperar efectos similares con otros inhibidores conocidos del CYP3A4. La inhibición por Budesonida del metabolismo de otros fármacos vía CYP3A4 es poco probable, ya que Budesonida tiene poca afinidad por la enzima.

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

Las interacciones con corticosteroides que pueden presentar un riesgo significativo en pacientes seleccionados son aquellas con glucósidos cardíacos (efecto incrementado debido a la reducción de niveles de potasio) y diuréticos (eliminación incrementada de potasio).

Se han reportado niveles plasmáticos elevados y efectos aumentados de corticosteroides en mujeres que también reciben estrógenos o anticonceptivos orales. Sin embargo, una combinación de anticonceptivos orales a bajas dosis que doblan o más la concentración plasmática de prednisolona oral, no tienen un efecto significativo en la concentración de Budesonida oral.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos, éstos pueden reducir la asimilación de Budesonida. Por lo tanto estas preparaciones no se deben consumir simultáneamente, o al menos con dos horas de diferencia.

A dosis recomendadas omeprazol no tuvo efectos en la farmacocinética de Budesonida oral, mientras que cimetidina tuvo un ligero pero clínicamente insignificante efecto.

Uso en Embarazo y lactancia:

Los datos de uso de Budesonida inhalada en un muy alto número de embarazos expuestos no indicaron efectos adversos. Aunque no existen datos de budesonida por vía oral en embarazos, la biodisponibilidad después de la administración oral es baja. En experimentos con animales, a exposiciones altas, los corticosteroides demostraron ser dañinos (ver sección 5.3). Cortiment se debe usar en el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia

La budesonida se elimina en la leche materna.

El tratamiento de mantenimiento en mujeres lactantes asmáticas (200 o 400 mcg dos veces al día) con budesonida inhalada resulta en una insignificante exposición sistémica a la budesonida en los lactantes alimentados con leche materna.

En un estudio farmacocinético de la dosis infantil diaria estimada fue de 0,3% de la dosis materna diaria para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática media en lactantes se estimó en 1 / 600a de las concentraciones observadas en el plasma materno, suponiendo completa biodisponibilidad oral infantil. Las concentraciones de budesonida en las muestras de plasma infantiles eran todas menores al límite de cuantificación.

Con base en datos de la budesonida inhalada y el hecho de que exhibe propiedades de budesonida lineal PK dentro de los intervalos de dosificación terapéutica después de la administración inhalada, oral y rectal; a dosis terapéuticas de budesonida, la exposición para el lactante se prevé que sea baja. Estos datos apoyan el uso continuo de la budesonida, en administraciones oral y rectal, durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Debido a la baja disponibilidad sistémica de Cortiment, no se espera que una sobredosis aguda incluso a muy altas dosis produzca una crisis clínica aguda. En el caso de una sobredosis aguda, no se tiene un antídoto específico. El tratamiento consiste en terapia de soporte y sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Glucocorticoides de acción local.

Código ATC: A07E A06

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto de Budesonida en el tratamiento de la colitis ulcerativa no está completamente establecido. En general, Budesonida inhibe varios procesos inflamatorios incluyendo la producción de citoquina, activación de células inflamatorias y expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y epiteliales. A dosis clínicamente equivalentes de prednisolona, Budesonida produce significativamente menos supresión del eje HPA y tiene menor impacto en los marcadores inflamatorios.

Los datos de estudios clínicos farmacológicos y farmacocinéticos indican que el modo de acción de Cortiment está basado en una acción local en el intestino.

Efectos farmacodinámicos

La tecnología de liberación extendida MMX está caracterizada por una estructura de multi-matriz cubierta por un recubrimiento gastro resistente que se disuelve en los fluidos intestinales con un pH mayor a 7.

Cuando se administra la forma farmacéutica, la capa gastro protectora protege la forma farmacéutica a través del estómago y el duodeno hasta la parte baja del intestino. Cuando la capa protectora se pierde, entonces entra en contacto con los polímeros de la matriz hidrofílica, que comienza a hincharse hasta que se forma una matriz de gel viscosa. El solvente que penetra en la matriz de gel disuelve el ingrediente activo de las matrices lipofílicas. Entonces la Budesonida se libera al tracto gastrointestinal a una velocidad controlada a través del colon.

Budesonida es un glucocorticoide usado exitosamente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales. Tiene una mayor actividad antiinflamatoria local, pero no reduce los niveles de cortisol en la misma extensión como los glucocorticoides sistémicos.

Eficacia clínica

Se han llevado a cabo dos estudios aleatorios, controlados en pacientes adultos fase III en 1022 pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Un total de 255 pacientes fueron tratados durante 8 semanas con una tableta de Cortiment al día.

Se aplicó una definición estricta de remisión en ambos estudios, es decir clasificación UCDAI ≤ 1 , con calificación 0 para el sangrado rectal y frecuencia en las deposiciones, mucosa normal (sin friabilidad) y ≥ 1 puntos de reducción en la calificación endoscópica.

Los pacientes incluidos no habían sido tratados o habían fracasado con el ácido 5-aminosalicílico. Ambos estudios incluyeron un brazo de referencia, mesalazina (Asacol) y la budesonida (Entocort), respectivamente, para mostrar la sensibilidad del ensayo.

Efecto de Cortiment en el punto final primario:

Pacientes en Remisión

n/N (%)

Estudio	Cortiment	placebo	Valor P
CB-01-02/01	22/123 (17.9%)	9/121(7.4%)	0.0143
CB-01/02/02	19/109(17.4%)	4/89(4.5%)	0.0047

Se llegó a una superioridad estadística frente a placebo para Cortiment en ambos ensayos.

La diferencia estimada versus placebo fue del 10,4% y del 12,9% en CM-01-02 / 01 y CB-01-02 / 02, respectivamente

Población pediátrica

Cortiment no ha sido estudiado en población pediátrica.

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

Absorción

Después de la dosificación oral del compuesto micronizado natural, la absorción parece ser completa. Una gran porción de fármaco sin formular se absorbe del íleon y el colon ascendente.

La disponibilidad sistémica de Budesonida después de una sola administración de Cortiment en voluntarios sanos fue comparable con la de Entocort y el resultado fue similar, aproximadamente 10 %, debido al metabolismo del primer paso en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas de Budesonida son aproximadamente 1.3 – 1.8 ng/mL a las 13 – 14 horas de administración. La administración concomitante de Cortiment con alimentos no tuvo un efecto significativo clínicamente en la absorción. Se ha demostrado que no existe potencial de acumulación del fármaco en dosis repetidas.

Distribución

Budesonida tiene un alto volumen de distribución (aproximadamente 3 L / Kg). Promedio de unión a proteínas plasmáticas de 85 %–90 %.

Biotransformación

Budesonida sufre de una biotransformación extensiva en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide del mayor de los metabolitos, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxiprednisolona, es menor del 1 % de Budesonida. El metabolismo de Budesonida es mediado primariamente por el CYP3A, una subfamilia de citocromo P450.

Eliminación

La eliminación de Budesonida está ampliamente limitada por la absorción. Budesonida cuenta con un aclaramiento sistémico alto (aproximadamente 1.2 L/min).

Datos de seguridad preclínica

Un estudio de toxicología preclínica y toxicocinética, comparando Cortiment con una formulación existente de Budesonida de liberación prolongada (Entocort® EC 3 mg cápsulas, AstraZeneca) en monos cynomolgous ha demostrado que Cortiment resulta en un pico de exposición retardado y una exposición total reducida en comparación con la formulación existente de Budesonida, mientras se mantiene un perfil toxicológico que se superpone.

Los datos preclínicos han mostrado que Budesonida produce menos efectos severos o similares a otros glucocorticoides, como aumento de peso, atrofia de las glándulas adrenales y timo y efectos en el recuento leucocitario. Como con otros glucocorticosteroides y dependientemente de la dosis y la duración así como de las enfermedades concernientes, los efectos esteroides pueden también ser relevantes en humanos.

Budesonida no tiene efecto en la fertilidad en ratas. En ratas y conejos preñados, Budesonida, como otros glucocorticosteroides, demostró provocar muerte fetal y anormalidades en el desarrollo fetal (tamaño de crías menor, retraso del crecimiento intrauterino y anormalidades esqueléticas). Se ha reportado que algunos glucocorticoides producen paladar hendido en animales. La relevancia de estos hallazgos en hombres no se ha establecido.

Budesonida no tiene efecto mutagénico en un número de pruebas in vivo e in vitro. Se observaron un número ligeramente mayor de focos basófilos hepáticos en estudios crónicos con ratas administradas con Budesonida; y en estudios carcinogénicos se observaron incidencias de neoplasmas hepatocelulares primarios, astrocitomas (en ratas macho) y tumores mamarios (en ratas hembra). Estos tumores se deben probablemente a la acción específica del receptor de esteroides, la carga metabólica incrementada y efectos anabólicos en el hígado, efectos que también son conocidos de estudios con ratas con otros glucocorticosteroides y por lo tanto representa una clase de efecto en estas especies.

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

No se tienen requerimientos especiales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 24 de junio de 2019.