FERRING
PHARMACEUTICALS

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA Cortiment® MMX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA Budesonida

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Tabletas de Liberación Prolongada

Ana Iris Cota Avendaño
Dictaminador Químico
11-Enero-2018

Fórmula: Cada tableta contiene:
Budesonida.....9 mg
Excipiente cbp.....1 Tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cortiment® MMX® tabletas está indicado para inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa de leve a moderada (UC)

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

5.1 Propiedades farmacodinámicas

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales, corticoides de acción local.
Código del ATC: A07E A06

Mecanismo de acción
El mecanismo de acción exacto de Budesonida en el tratamiento de CU 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 hipotalámico-hipofisario-adrenal (Eje HHA) y tiene un impacto menor en los marcadores inflamatorios.

Los datos obtenidos de estudios clínicos farmacológicos y farmacocinéticos indican que el modo de acción de Cortiment® MMX® se basa en una acción local en el intestino.

Efectos farmacodinámicos
La tecnología de liberación prolongada MMX® está caracterizada por una estructura multi-matriz cubierta por un capa 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 formar una matriz de gel viscosa. El diluyente 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.

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

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

Eficacia clínica y seguridad

Se han llevado a cabo dos estudios aleatorios, controlados fase III que incluyeron 1022 pacientes adultos con CU de leve a moderada. Se trató con Cortiment 9 mg al día a un total de 255 pacientes durante 8 semanas. Se incluyeron pacientes que no recibieron tratamiento previo o que no respondieron al tratamiento con 5-ASA. Ambos estudios incluyeron un grupo de referencia con mesalazina (Asacol) y budesonida (Entocort), respectivamente, a fin de demostrar la sensibilidad del estudio. 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.

Eficacia primaria: proporción de pacientes en remisión clínica y endoscópica (ITT*)

Estudio	Pacientes en remisión n/N (%)		Valor de P
	Cortiment 9 mg	Placebo	
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 excluyeron del análisis a los pacientes que no mostraban señales de inflamación activa, según se haya decidido mediante histología en el monitoreo.

En ambos estudios, Cortiment 9 mg logró una superioridad estadística con respecto al placebo. La diferencia estimada con respecto al placebo fue 10.4% y 12.9% en CB-01-02/01 y CB-01-02/02, respectivamente.

[5-ASA es la terapia de referencia para el tratamiento de la patología leve a moderada. No están disponibles los resultados de una comparación directa entre Cortiment y 5-ASA. Por lo tanto, aún se debe establecer su lugar en la terapia. Algunos pacientes podrían obtener un beneficio con un tratamiento inicial con Cortiment]

Población pediátrica

Cortiment® MMX® no ha sido estudiado en población pediátrica.

SECRETARIA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN
Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
Enero -2018

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Después la administración de una dosis única de Cortiment® MMX® tabletas en voluntarios sanos, la biodisponibilidad sistémica fue aproximadamente de 10 % debido al metabolismo de primer paso en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas de Budesonida son aproximadamente 1.3 – 1.8 ng/mL luego de 13 a 14 horas posteriores a la administración. La administración concomitante de

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

Cortiment® MMX® tabletas con alimentos no tuvo un efecto clínicamente significativo 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, 6β-hidroxibudesonida y 16α-hidroxiprednisolona, es menor del 1% de Budesonida. El metabolismo de Budesonida es mediado principalmente por el CYP3A, una subfamilia de citocromo P450.

Eliminación

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

Población pediátrica

No se tienen datos o experiencia con respecto a la farmacocinética de Cortiment® MMX® tabletas en población pediátrica.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa, **a la lecitina (derivada de aceite de soya o aceite de cacahuate)**[1] o a cualquiera de los excipientes de Cortiment® MMX® 9 mg, Cortiment® MMX® contiene aceite de soya.

7. PRECAUCIONES GENERALES

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

Se pueden reportar trastornos visuales con el uso tópico o sistémico de corticoesteroides. Si un paciente muestra síntomas tales como vista borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar el remitir al paciente a un oftalmólogo a fin de que realice una evaluación de las posibles causas, mismas que podrían incluir cataratas, glaucoma o patologías poco frecuentes como coroidorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas in inglés), la cual ha sido reportada después el uso sistémico y tópico de corticoesteroides.

La función hepática reducida puede afectar la eliminación de glucocorticoides. Incluyendo a la budesonida, lo cual puede causar una exposición sistémica más elevada. Tener en cuenta posibles efectos secundarios sistémicos. Los posibles efectos secundarios sistémicos incluyen glaucoma.

Cuando el tratamiento debe interrumpirse, puede ser útil disminuir gradualmente la dosis, a discreción del médico de cabecera.

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

[1] Cortiment contiene lecitina, la cual se deriva de la soya.

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

FERRING
PHARMACEUTICALS

El tratamiento con Cortiment® MMX® tabletas resulta en un nivel sistémico menor de esteroides que la terapia oral convencional con glucocorticoides.

La transferencia de otra terapia de esteroides puede ocasionar síntomas relacionados con el cambio en los niveles sistémicos de esteroides. Algunos pacientes pueden sentirse mal de manera inespecifica durante la fase de retiro, por ejemplo, dolor en los músculos y las articulaciones. Se debe tener sospecha de un efecto glucocorticoide sistémico si, en casos raros, aparecen síntomas como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómito. En estos casos, puede ser necesaria la administración sistémica de glucocorticoides.

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

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

Se debe evitar la administración simultánea de ketoconazol o de otros inhibidores potentes de CYP3A4. Si esto no es posible, el periodo entre los tratamientos debe ser lo más prolongado que sea posible y también se debe considerar una disminución 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). Ver también la sección 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Las tabletas Cortiment contienen lecitina (aceite de soya). No se debe utilizar el medicamento si el paciente es hipersensible al cacahuate o a la soya.

Cortiment® MMX® tabletas 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.

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

- Se ha observado una supresión adrenocortical cuando los pacientes cambiaron desde un tratamiento previo con corticoesteroides con efectos sistémicos más significativos.
- La supresión de la respuesta inflamatoria y del sistema inmunológico incrementa la susceptibilidad a infecciones.
- Los glucocorticoides pueden causar supresión del eje HHA y reducir la respuesta al estrés. Cuando los pacientes estén sometidos a cirugías u otro tipo de estrés, se recomienda un tratamiento adicional de glucocorticoides sistémicos.
- Varicela y sarampión pueden seguir cursos más serios en pacientes con glucocorticoides orales. Se debe tener particular cuidado para evitar la exposición de pacientes que no han experimentado estas enfermedades anteriormente. Si los pacientes están infectados o se sospecha que lo estén, considerar la reducción o suspensión del tratamiento con glucocorticoides e inmediatamente consultar al médico.
- Los efectos sistémicos de los esteroides se pueden presentar, particularmente cuando se prescriben a dosis altas y por periodos 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 (ver sección 9. REACCIONES ADVERSAS).

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

- Se requiere de cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historial previo de Trastornos Afectivos Severos, o en familiares de primer grado. El reemplazo de glucocorticoides sistémicos con formulaciones de baja biodisponibilidad como Cortiment® MMX® tabletas, puede desenmascarar alergias como rinitis y eccema, que fueron previamente controladas por fármacos sistémicos.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria

No existen estudios de los efectos de Cortiment® MMX® en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Se debe tener en cuenta que se pueden presentar mareos ocasionales o cansancio cuando se conducen vehículos o manejan equipos.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo (Categoría B)

Embarazo

Los datos obtenidos en un alto número de embarazos expuestos a Budesonida inhalada no indicaron efectos adversos.

Aunque no existen datos de embarazos después de la administración oral, la biodisponibilidad después de la administración oral es baja. En experimentos con animales, a exposiciones altas, los corticosteroides demostraron ser dañinos (ver sección 12. PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Cortiment® MMX® se debe usar en el embarazo solo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Budesonida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

La terapia de mantenimiento con budesonida inhalada (200 a 4000 microgramos, dos veces al día) en madres lactantes asmáticas resulta en una exposición descartable de los lactantes a budesonida.

En un estudio de farmacocinética, la dosis diaria estimada en lactantes fue 0.3% de la dosis diaria en la madre en ambos niveles de administración. Se estimó que la concentración plasmática promedio en lactantes es 1/600 de la concentración plasmática observada en la madre, asumiendo una biodisponibilidad oral completa de lactante. Todas las concentraciones plasmáticas de budesonida en lactantes fueron inferiores al límite de cuantificación.

Con base en los datos para budesonida inhalada y en el hecho que ésta muestra propiedades farmacocinéticas lineales dentro del intervalo de dosis terapéuticas después de su administración inhalada, oral y rectal, se anticipa que la exposición a dichas dosis terapéuticas sea baja en lactantes. Estos datos sustentan el uso continuo de la administración de budesonida oral y rectal durante la lactancia.

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En la Tabla 1 se presentan las reacciones al fármaco que se reportaron en los estudios clínicos con Cortiment. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al fármaco para la clase terapéutica. En los estudios clínicos de Fase II y III, la incidencia de eventos adversos con Cortiment® MMX® tabletas, a una dosis recomendadas de 9 mg/día, fue comparable con el placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad moderada y de naturaleza no seria.

Se enumeran las reacciones adversas de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (de ≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de ≥ 1/1,000 a < 1/100), raras (de ≥ 1/10,000 a < 1/1,000), y muy raras (< 1/10, 000).

Tabla 1. Eventos adversos relacionados con el fármaco de Cortiment® MMX® reportados durante estudios clínicos en más de un caso (N=255)

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferido del evento adverso	
	Frecuente (de ≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (de ≥ 1/1,000 a < 1/100)
Infecciones y parasitosis		Influenza
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Leucocitosis
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Alteraciones del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal superior Distensión abdominal Dolor abdominal Sequedad bucal Dispepsia	Flatulencias
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Acné	
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Lumbago Espasmo muscular
Trastornos en general y condiciones en el sitio de administración	Fatiga	Edema periférico
En investigación	Disminución del cortisol plasmático	

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

Tabla 2. Eventos reportados para la clase terapéutica (agentes antiinflamatorios intestinales, corticoesteroides de acción local, budesonida

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos cardiacos	Palpitaciones			
Trastornos endócrinos	Características similares al síndrome de Cushing			Retraso del crecimiento en niños*
Trastornos oculares			Cataratas, incluyendo cataratas subcapsulares. Glaucoma. Vista borrosa.	
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia			
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Hipocalemia			
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Calambres musculares			
Trastornos del sistema nervioso		Temblor		
Trastornos psiquiátricos	Cambios conductuales tales como nerviosismo, insomnio y oscilaciones en el estado de ánimo. Depresión	Hiperactividad psicomotriz. Ansiedad	Agresividad	
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	Trastornos menstruales			
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (urticaria, exantema)		Equimosis	

*No se recomienda el uso de Cortiment® MMX® en niños.

La mayoría de los eventos adversos que se mencionan en este resumen de características del producto (SmPC, por sus siglas en inglés) también se esperan en otros tratamientos con glucocorticoides.

Ocasionalmente, se pueden presentar los efectos secundarios típicos de los glucocorticosteroides sistémicos (por ejemplo, características similares al síndrome de Cushing y retraso del crecimiento).

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

Estos efectos secundarios dependen de la dosis, duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con otros glucocorticosteroides y de la sensibilidad individual.

Población pediátrica
No hay datos disponibles.

Reporte de presuntas reacciones adversas
Es importante reportar la sospecha de reacción adversa después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud están obligados a reportar cualquier sospecha de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
9-Enero-2018
Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Budesonida es metabolizada vía citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de esta enzima, como ketoconazol, itraconazol, retrovirales, inhibidores de proteasas del VIH (incluyendo los productos que contengan cobicistat) y jugo de toronja. Se espera que el tratamiento simultáneo con inhibidores de CYP3A incrementen varias veces la exposición sistémica hacia budesonida, así como el riesgo de los efectos secundarios sistémicos (ver secciones 7. PRECAUCIONES GENERALES y 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Se debe evitar la combinación, a menos de que el beneficio supere el incremento del riesgo de los efectos secundarios de los corticoesteroides sistémicos, en cuyo caso se deben monitorear a los pacientes con respecto a los efectos secundarios de los corticoesteroides sistémicos. Si se combinan los tratamientos, el periodo entre la administración de los tratamientos combinados debe ser lo más prolongado que sea posible y también se debe considerar una disminución de la dosis de budesonida. Es poco probable que esta última inhiba a otros fármacos cuyo metabolismo ocurra a través de CYP3A, ya que budesonida tiene una baja afinidad por la enzima.

El tratamiento simultáneo con los inhibidores de CYP3A, tales como carbamazepina, pueden disminuir la exposición a budesonida, lo cual puede requerir un incremento 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, aunque este efecto no se ha observado con budesonida y la administración simultánea con una dosis baja de anticonceptivos orales.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos pueden reducir la asimilación de Budesonida, en común con otros fármacos. 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.

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

Debido a que podría suprimirse la función suprarrenal y/o hipofisaria, una prueba de la estimulación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) para diagnosticar una insuficiencia hipofisaria *o suprarrenal* podría dar resultados falsos (valores bajos de cortisol).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado.

12. PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

12.1 Datos de seguridad preclínica

Un estudio de toxicología preclínica y toxicocinética, comparando Cortiment® MMX® tabletas con una formulación existente de Budesonida de liberación prolongada convencional en monos cynomolgous ha demostrado que Cortiment® MMX® tabletas 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 efectos menos severos o similares a otros glucocorticoides, como aumento de peso, atrofia de las glándulas adrenales y timo y efectos en la cuenta leucocitaria. 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 (menor tamaño de crías, 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 (ver también la sección 12.2 FERTILIDAD.).

Budesonida no tiene efecto mutagénico en un número de pruebas *in vivo* e *in vitro*. Se observaron un número ligeramente mayor de 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.

12.2 Fertilidad.

No existen datos de los efectos de Cortiment® MMX® en fertilidad humana. No existen datos de la fertilidad en ratas después del tratamiento con Budesonida.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Posología
Adultos

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

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 (para mayores detalles sobre la descontinuación del tratamiento, ver la sección Precauciones especiales).

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de Cortiment® MMX® tabletas 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.

Adultos mayores
No se recomienda un ajuste de dosis adicional. Sin embargo, la experiencia con Cortiment® MMX® en adultos mayores es limitada.

Población con insuficiencia renal y hepática
Cortiment® MMX® 9 mg 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® MMX® 9 mg 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.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

SOBREDOSIFICACIÓN

Debido a la baja disponibilidad sistémica de Cortiment® MMX® tabletas, 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 de terapia de soporte y sintomática.

15. PRESENTACIONES

Caja con 20, 30, 50, 60 u 80 tabletas e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en embarazo y lactancia.

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104

Prohibida la venta fraccionada del producto
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y al correo: safety.mailbox.mexico@ferring.com o al 018006241414.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Fabricado en Italia por:
COSMO S.P.A. Via C. Colombo, 1 – 20020 LAINATE (MI), Italia

Para:
Ferring International Center SA, Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 St-Prex, Suiza.

Distribuido en México por:
Ferring S.A. de C.V. Av. Nemesio Diez Riega, Mz. 2, Lote 15, No. 15, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro No. 417M2015 SSA IV
Clave IPP:

Alfredo Martínez Licona
Dictaminador Médico
11-Enero-2018

Ana Iris Cota Avendaño
Dictaminador Químico
11-Enero-2018

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

Ferring, S.A. de C.V.
Av. Nemesio Diez Riega No. 15 Mz. 2 Lote 15 Parque Industrial Cerrillo II
Lerma, Estado de México C.P. 52000 Tel. (01) 728 284 7104