



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-115000474-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-115000474-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CORTIMENT MMX / BUDESONIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA, BUDESONIDA 9 mg; aprobado por Certificado N° 57.944.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FERRING S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CORTIMENT MMX / BUDESONIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA, BUDESONIDA 9 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-57931852-APN-DERM#ANMAT – IF-2024-57931738-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-57932213-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-57932623-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.944 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-115000474-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.06.12 18:29:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 18:29:55 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

CONSULTE A SU MÉDICO

**CORTIMENT®^{MMX}
BUDESONIDA 9 mg**

Comprimidos de liberación prolongada

Vía de administración oral

Fabricado en Italia

VENTA BAJO RECETA

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO LEA DETENIDAMENTE TODO ESTE PROSPECTO, YA QUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo administre a otras personas. Puede causarles daño, aunque tengan sus mismos síntomas.
- Si usted tiene algún efecto secundario, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible reacción adversa no mencionada en este prospecto.

¿QUÉ ES CORTIMENT®^{MMX} Y PARA QUÉ SE USA?

CORTIMENT®^{MMX} es un glucocorticoide usado en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de leve a moderada y en pacientes adultos con colitis microscópica activa. En general, la budesonida inhibe muchos procesos inflamatorios. CORTIMENT®^{MMX} tiene esta acción de forma local en el intestino.

¿QUIÉNES NO DEBEN USAR CORTIMENT®^{MMX}?

Personas con hipersensibilidad a budesonida, a la soja, al maní o alguno de los componentes del producto.

¿QUÉ DEBO INFORMARLE A MI MÉDICO ANTES DE USAR CORTIMENT®^{MMX}?

Antes de comenzar a usar CORTIMENT®^{MMX} avise a su médico si usted:

- Tiene problemas hepáticos
- Se le practicará una cirugía
- Tiene varicela o sarampión, o ha estado recientemente en contacto con alguien que lo tenga
- Tiene o ha tenido antecedentes familiares de diabetes, cataratas o glaucoma
- Tiene o ha tenido tuberculosis
- Tiene o ha tenido presión alta (hipertensión)
- Tiene baja densidad mineral ósea (osteoporosis/osteopenia)
- Tiene úlceras estomacales
- Tiene alguna otra condición médica

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₁

- Está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si CORTIMENT®^{MMX} puede dañar a su feto
- Está amamantando o planea hacerlo. CORTIMENT®^{MMX} puede pasar a la leche materna y puede afectar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si tomar CORTIMENT®^{MMX} o amamantar. No debe hacer ambas cosas.
- Si conduce o utiliza máquinas, dado que ocasionalmente podrían ocurrir mareos o cansancio.

Cuéntele a su médico sobre todas las medicaciones que está tomando, incluyendo aquellas de prescripción o de venta libre, vitaminas y suplementos herbales. CORTIMENT®^{MMX} y otras medicinas pueden tener interacciones y aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos.

Coménteles especialmente si usted toma

- Ketoconazol o itraconazol u otros medicamentos que afectan al funcionamiento del hígado.
- Carbamacepina, utilizado para el tratamiento de la epilepsia.
- Glucósidos cardiacos y diuréticos
- Medicamentos que contienen estrógenos, tales como la terapia hormonal sustitutiva (THS) y algunos anticonceptivos orales.
- Colestiramina, utilizado para reducir los niveles de colesterol o reducir los picos causados por los problemas hepáticos, o los antiácidos que se utilizan para neutralizar el ácido que se produce en su estómago.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH (por ejemplo ritonavir, nelfinavir, productos que contienen cobicistat)

Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro si su medicación es uno de los listados arriba.

¿CÓMO DEBO TOMAR CORTIMENT®^{MMX}

- Tome CORTIMENT®^{MMX} exactamente como le indique su médico.
- Su médico le indicará cuántos comprimidos de CORTIMENT®^{MMX} puede tomar, y puede cambiar la dosis si es necesario.
- Tome CORTIMENT®^{MMX} por la mañana
- Ingiera el comprimido entero con un vaso de agua. No debe romperse, aplastarse o masticarse ya que la cubierta tiene la finalidad de asegurar una liberación gradual.

USO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

No se recomienda el uso de Cortiment comprimidos en niños.

SI TOMA MÁS CORTIMENT®^{MMX} COMPRIMIDOS DEL QUE DEBE

Si toma más Cortiment comprimidos del que debe, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

SI OLVIDÓ TOMAR CORTIMENT®^{MMX} COMPRIMIDOS

Si olvidó tomar una dosis de Cortiment comprimidos, tómela en cuanto se acuerde y después tome la próxima dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

SI INTERRUMPE EL TRATAMIENTO CON CORTIMENT®^{MMX} COMPRIMIDOS

No interrumpa el tratamiento con Cortiment®^{MMX} comprimidos sin consultarlo antes con su médico. Puede tener que interrumpir el tratamiento gradualmente. Si usted deja de tomar este medicamento bruscamente, puede presentar una reacción adversa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOME CORTIMENT®^{MMX}?

- No coma pomelo ni beba su jugo mientras esté en tratamiento con CORTIMENT®^{MMX}. El pomelo puede aumentar los niveles de CORTIMENT®^{MMX} en sangre.

¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE CORTIMENT®^{MMX}?

- **Efectos por tomar muchos medicamentos glucocorticoesteroides en sangre (hipercorticismo).** El uso prolongado de CORTIMENT®^{MMX} puede aumentar mucho el contenido de glucocorticoesteroides en sangre. Avise a su médico si tiene algunos de los siguientes signos o síntomas de hipercorticismo:
 - Acné
 - Moretones que se forman fácilmente
 - Redondez en la cara (cara de luna)
 - Tobillos hinchados
 - Más vello en su cuerpo o cara
 - Un aumento de grasa o joroba entre los hombros (joroba de búfalo)
 - Estrías de color rosa o púrpura en la piel de abdomen, muslos, pechos y brazos
- **Supresión adrenal.** Puede ocurrir una supresión adrenal cuando CORTIMENT®^{MMX} se toma un largo periodo (uso crónico). Esta es una condición en la cual las glándulas adrenales no producen suficientes hormonas esteroideas. Los síntomas de supresión adrenal incluyen: cansancio, debilidad, náuseas y vómitos, y presión baja. Avise a su médico si usted está bajo estrés o tiene algunos de estos síntomas durante el tratamiento con CORTIMENT®^{MMX}.
- **Efectos sobre el sistema inmune y una mayor probabilidad de infecciones.** CORTIMENT®^{MMX} debilita el sistema inmune. Tomar medicamentos que debilitan el sistema inmune lo hace más propenso a contraer infecciones. Debe evitarse el contacto con personas que tengan enfermedades contagiosas tales como varicela o sarampión mientras tome CORTIMENT®^{MMX}.

Avise a su médico sobre signos o síntomas de infecciones durante el tratamiento con CORTIMENT®^{MMX}, incluyendo:

- o Fiebre
- o Dolor
- o Cansancio
- o Náuseas y vómitos
- o Escalofríos

- **Agravamiento de las alergias.** Si toma ciertos medicamentos glucocorticoesteroides para tratar alergias, el tratamiento con CORTIMENT®^{MMX} puede hacer que reaparezcan las alergias. Las mismas pueden incluir eczema (una enfermedad de la piel) o rinitis (inflamación del interior de la nariz). Avise a su médico si su alergia empeora mientras está en tratamiento con CORTIMENT®^{MMX}.

Los efectos adversos más comunes de CORTIMENT®^{MMX} incluyen:

- Dolor de cabeza
- Infecciones en las vías respiratorias
- Dolor de espalda
- Molestias estomacales

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₃

- Mareo
- Dolor abdominal
- Gases excesivos
- Diarrea
- Infección sinusal (sinusitis)
- Infección viral
- Dolor articular
- Insomnio
- Náuseas
- Sequedad de boca
- Fatiga
- Acné

Avise a su médico si usted tiene algún efecto adverso que le molesta o que persiste en el tiempo.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de CORTIMENT® MMX. Para más información consulte a su médico o farmacéutico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.sov.ar/farmacovigilancia/NotWcar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

¿CÓMO ALMACENAR CORTIMENT® MMX?

El producto debe mantenerse a una temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

¿CUALES SON LOS INGREDIENTES DE CORTIMENT® MMX?

Ingrediente activo: Budesonida

Ingredientes inactivos: Acido esteárico, Lecitina (soja), Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Lactosa monohidrato, Sílice coloidal hidratada, Estearato de magnesio, Copolímero del ácido metacrílico tipo A, Copolímero del ácido metacrílico tipo B, Talco, Dióxido de titanio, Trietilcitrato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57944

Importado por Laboratorios Ferring S.A.
Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en Italia por:
Cosmo, Via C. Colombo, 1 Lainate, Milán, Italia.

FECHA DE REVISIÓN LOCAL: Jul23

CCDS V.2.0

SPC: DEU

PIL: DEU

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₅



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-115000474- FERRING - Inf pacientes -Certificado N57.944.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:40:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:40:22 -03:00

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

CORTIMENT® MMX
BUDESONIDA 9 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Industria Italiana

Venta bajo receta

Contenido:

20 comprimidos de acción prolongada.

Fórmula

Cada comprimido contiene: Budesonida 9 mg

Excipientes: Acido esteárico 10 mg, Lecitina (soja) 10 mg, Celulosa microcristalina 156 mg, Hidroxipropilcelulosa 60 mg, Lactosa monohidrato 50 mg, Sílice coloidal hidratada 2 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Copolímero del ácido metacrílico tipo A 8 mg, Copolímero del ácido metacrílico tipo B 8 mg, Talco 7.9 mg, Dióxido de titanio 4.5 mg, Trietilcitrate 1.6 mg

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación y almacenamiento:

Consérvese por debajo de los 30 °C

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado en Italia:

Via C. Colombo, 1 – Lainate, Milán – Italia

Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₁



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-115000474- FERRING - Rotulo secundario-Certificado N57.944

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:39:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:39:14 -03:00

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

CORTIMENT® MMX
BUDESONIDA 9 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Ferring

Vía oral

Lote N°

Vencimiento:



JODRA Maria Soledad
CUIL 27289101034

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₁



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-115000474- FERRING - Rotulo primario-Certificado N57.944.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:39:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:39:24 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CORTIMENT®^{MMX} **BUDESONIDA 9 mg**

Comprimidos de liberación prolongada
Vía de administración oral

Industria Italiana

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Budesonida 9 mg

Excipientes: Acido esteárico 10 mg, Lecitina (soja) 10 mg, Celulosa microcristalina 156 mg, Hidroxipropilcelulosa 60 mg, Lactosa monohidrato 50 mg, Sílice coloidal hidratada 2 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Copolímero del ácido metacrílico tipo A 8 mg, Copolímero del ácido metacrílico tipo B 8 mg, Talco 7.9 mg, Dióxido de titanio 4.5 mg, Trietilcitrato 1.6 mg

Acción terapéutica

Código ATC: A07E A06. Agentes antiinflamatorios intestinales, Corticosteroides de acción local.

Indicaciones

Los comprimidos CORTIMENT®^{MMX} están indicados para inducir la remisión en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa (CU) de leve a moderada, donde el tratamiento con 5-ASA no es suficiente. En adultos para inducir la remisión en pacientes con colitis microscópica activa.

Características farmacológicas

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto de la budesonida en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y colitis microscópica (CM) no se comprende por completo. En general, la budesonida inhibe muchos procesos inflamatorios incluyendo: producción de citoquinas, activación de la inflamación celular y expresión de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales y epiteliales. Con dosis clínicamente equivalentes a la prednisolona, la budesonida otorga una supresión del eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) significativamente menor y tiene un menor impacto sobre los marcadores inflamatorios.

Los datos de estudios sobre farmacología y farmacocinética clínica indican que la actividad de CORTIMENT®^{MMX} comprimidos se basa en su acción local en el intestino.

Efectos de Farmacodinamia

La tecnología de liberación prolongada MMX, se caracteriza por una estructura multi-matriz cubierta por una capa gastro-resistente que se disuelve en los fluidos intestinales con un pH mayor a 7. Cuando se administra el comprimido, las capas gastro-protectoras lo protegen durante su tránsito a través del estómago y el duodeno hasta llegar a la parte baja del intestino. Al perder la capa protectora, el fluido intestinal entra en contacto con los polímeros de matriz hidrofílica, que comienzan a diluirse hasta formar una matriz de gel viscoso. El solvente que penetra dentro de dicha matriz de gel disuelve el principio activo de las matrices lipofílicas. De esta manera la budesonida es liberada en el tracto intestinal de manera controlada a través del colon.

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₁

La budesonida es un glucocorticoide usado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Tiene una actividad antiinflamatoria t6pica, pero no reduce los niveles de cortisol con la misma amplitud que lo hacen los corticosteroides sist6micos.

Eficacia v Seguridad Cl6nica

Colitis ulcerosa

Se llevaron a cabo dos estudios cl6nicos fase III controlados aleatorios que incluyeron a 1022 pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de leve a moderada. Doscientos cincuenta y cinco (255) pacientes fueron tratados durante 8 semanas con un comprimido de CORTIMENT®^{MMX} 9 mg por d6a.

Los pacientes incluidos recib6an el tratamiento por primera vez (42% ITT) o no hab6an logrado resultado satisfactorio en el tratamiento con 5-ASA (58% ITT). [ITT, intenci6n de tratar, por su sigla en ingl6s]. Ambos estudios incluyeron un grupo de referencia, mesalazina (Asacol) y budesonida (Entocort), respectivamente a fin de mostrar la sensibilidad del ensayo. La definici6n de remisi6n aplicada a ambos estudios fue el puntaje UCDAI [6ndice de actividad en la enfermedad de Colitis Ulcerosa, por su sigla en ingl6s] con ≤1, con 0 puntaje para el sangrado rectal y frecuencia de heces, mucosa normal (sin friabilidad) y ≥ 1 punto de reducci6n en el puntaje de endoscopia.

Tabla 1: Efecto de CORTIMENT®^{MMX} 9 mg comprimidos sobre la Variable de Evaluaci6n Primaria

Estudio	Cortiment® ^{MMX} 9 mg comprimidos % de remisi6n	Placebo % de remisi6n	P =
Estudio CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Estudio CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Se alcanz6 una diferencia estad6stica entre placebo para CORTIMENT®^{MMX} 9 mg en ambos estudios y la diferencia entre placebo fue 10,4% y 12,9% respectivamente.

El 5-ASA es el Cuidado Est6ndar para el tratamiento de la enfermedad de leve a moderada. No se encontraban disponibles los resultados de la comparaci6n directa con CORTIMENT®^{MMX} y 5-ASA. Por lo tanto, el lugar en el tratamiento terap6utico a6n debe establecerse. Algunos pacientes podr6an beneficiarse con el tratamiento inicial con CORTIMENT®^{MMX}.

La evidencia para la indicaci6n de colitis microsc6pica (colitis col6gena y colitis linfoc6tica) se presenta a continuaci6n. La evidencia proviene de estudios sobre el producto con budesonida, Entocort. La disponibilidad sist6mica de este producto es similar a la del producto con budesonida CORTIMENT®^{MMX} (ver secci6n "Farmacocin6tica").

Colitis col6gena:

Dos estudios de inducci6n aleatorios, doble ciego, placebo controlado de seis y ocho semanas de duraci6n, investigaron los efectos cl6nicos e histol6gicos de la budesonida 9 mg/d6a en el tratamiento de la colitis col6gena. En el primer estudio, 23 pacientes fueron aleatorizados para recibir budesonida 9 mg/d6a y 22 pacientes para recibir placebo durante 6 semanas. La tasa de remisi6n cl6nica fue significativamente m6s elevada (p<0,001) en el grupo con budesonida que en el grupo con placebo 86,9% vs. 13,6%. Se observ6 una mejora histol6gica en 14 pacientes del grupo con budesonida (60,9%) y en un paciente del grupo con placebo (4,5%; p<0,001). En el segundo estudio, 10 pacientes fueron aleatorizados para recibir budesonida durante 8 semanas (9 mg/d6a durante 4 semanas, 6 mg/d6a durante 2 semanas, y 3 mg/d6a durante 2 semanas) y diez con placebo. Los 10 pacientes que recib6an budesonida presentaron una respuesta cl6nica comparada con dos pacientes en el grupo con placebo (p<0,001).

Dos estudios a r6tulo abierto (periodo de pre-inclusi6n de los estudios de mantenimiento aleatorizados, doble ciego, placebo controlados) investigaron sobre la eficacia de la budesonida 9 mg/d6a durante 6 semanas. En el primer estudio, 46 pacientes (96%) alcanzaron una remisi6n cl6nica

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₂

dentro de los 2-30 (media de 6,4) días, con marcadas mejorías en la consistencia de las heces. En el segundo estudio, de los 42 pacientes que habían comenzado el estudio, 34 pacientes (81%) se encontraban en remisión clínica (frecuencia media de heces de tres a menos por día) en la semana 6.

Colitis linfocítica:

La evidencia para esta indicación es limitada. Un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado se llevó a cabo en 15 pacientes con colitis linfocítica. Once sujetos fueron tratados con budesonida 9 mg/día y cuatro pacientes recibieron placebo durante 8 semanas. Se observó una respuesta clínica (definida como al menos un 50% de mejoría en la frecuencia del movimiento intestinal) en el 25% del grupo con placebo y en el 91% en el grupo con budesonida ($p=0,03$).

Población pediátrica

CORTIMENT®^{MMX} no se estudió en la población pediátrica

Farmacocinética

Absorción

Luego de una dosis del compuesto micronizado simple, la absorción parece ser completa. Una gran parte del principio activo es absorbida desde el íleon y el colon ascendente.

La disponibilidad sistémica de budesonida después de una sola administración de CORTIMENT®^{MMX} comprimidos en voluntarios sanos se comparó con la de Entocort® y el resultado fue similar, alrededor de 10%, debido al metabolismo de primer paso en el hígado. Las concentraciones máximas en plasma de budesonida son aproximadamente 1,3-1,8 ng/ml a las 13-14 horas después de la administración. La administración concomitante de CORTIMENT®^{MMX} comprimidos con alimentos no tiene un efecto clínicamente relevante sobre su absorción. Ha quedado demostrado que no existe un potencial de acumulación del principio activo a dosis repetidas.

Distribución

La budesonida tiene un alto volumen de distribución (alrededor de 3 L/kg), y un promedio de unión a proteína plasmática de 85-90%.

Biotransformación

La budesonida sufre una biotransformación extensiva en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los principales metabolitos, 6β-hidroxi budesonida y 16α-hidroxiprednisolona, es menor al 1% de la que es la budesonida. El metabolismo de la budesonida es principalmente mediado por el CYP3A, una subfamilia del citocromo P450.

Eliminación

La eliminación de budesonida está limitada por su velocidad de absorción. La budesonida tiene un alto clearance sistémico (alrededor de 1,2 L/min).

Población Pediátrica

No se cuenta con información o experiencia disponible con respecto a la farmacocinética de CORTIMENT®^{MMX} comprimidos en la población pediátrica

Datos Preclínicos de Seguridad

Un estudio de extrapolación preclínico toxicológico y toxicocinético, comparando CORTIMENT®^{MMX} comprimidos con la formulación existente de budesonida de liberación prolongada (Entocort® EC 3 mg cápsulas, AstraZeneca) en monos cangrejeros, ha confirmado que CORTIMENT®^{MMX} comprimidos da como resultado una exposición de pico demorada y una exposición total reducida

comparado con la formulación existente de budesonida, mientras que mantiene un perfil toxicológico equivalente.

Los datos preclínicos mostraron que la budesonida provoca efectos menos graves o similares a otros glucocorticoides, tales como aumento de peso, atrofia de las glándulas adrenales y timo y efectos sobre el recuento de leucocitos. Como ocurre con otros glucocorticosteroides, dependiendo de la dosis y duración y de la enfermedad tratada, estos efectos esteroideos también pueden ser relevantes en el hombre.

La budesonida no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas. En ratas y conejas preñadas, la budesonida, al igual que otros glucocorticosteroides, ha demostrado causar muerte fetal y anomalías en el desarrollo del feto (camadas más pequeñas, retraso del crecimiento fetal intrauterino y anomalías esqueléticas). Se ha reportado que algunos glucocorticoides producen perforación de paladar en animales. No se ha establecido la relevancia de estos hallazgos en el hombre (ver también Sección 4.6).

La budesonida no tuvo efectos mutagénicos en una cantidad de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Se observó un leve aumento en el número de focos basofílicos hepáticos en estudios crónicos en ratas con budesonida, y en estudios de carcinogénesis se observó una aumentada incidencia de neoplasmas hepatocelulares primarios, astrocitomas (en ratas macho) y tumores mamarios (en ratas hembra). Probablemente, estos tumores se deban a una acción específica de receptores esteroideos, una carga metabólica aumentada y efectos anabólicos sobre el hígado, efectos que también son conocidos a partir de otros estudios con ratas usando otros glucocorticosteroides y por lo tanto representa un tipo de efecto en esta especie.

Posología - Modo de administración

Adultos

Colitis ulcerativa y colitis microscópica.

La dosis diaria recomendada para la inducción de remisión es un comprimido de 9 mg a la mañana durante 8 semanas.

Cuando el tratamiento se discontinúa, es recomendable realizar la reducción de la dosis en forma gradual (para más detalles sobre cómo discontinuar el tratamiento, ver sección “Advertencias y precauciones”).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de CORTIMENT®^{MMX} comprimidos de liberación prolongada en niños de 0 - 18 años no ha sido aún establecida. No se dispone de datos, por lo tanto, el uso en la población pediátrica no se recomienda hasta que no se cuente con más información.

Adultos mayores

No es necesario realizar un ajuste de la dosis. Sin embargo, la experiencia de uso de CORTIMENT®^{MMX} en adultos mayores es limitada.

Población con disfunción hepática y renal

No se estudió CORTIMENT®^{MMX} 9 mg en pacientes con disfunción hepática y renal, por lo tanto, se deberá tener precaución en la administración y realizar monitoreos en estos pacientes.

Método de administración

Un comprimido de 9 mg de CORTIMENT®^{MMX} se toma en forma oral a la mañana, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse con un vaso de agua y no debe romperse, aplastarse o masticarse ya que la cubierta tiene la finalidad de asegurar una liberación de forma prolongada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la budesónida, soja, maní o a alguno de los excipientes listados en la sección “Fórmula” CORTIMENT®^{MMX} 9 mg comprimidos de liberación prolongada contiene aceite de soja.

Advertencias y precauciones

Usar CORTIMENT®^{MMX} comprimidos con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma o con algún otro trastorno donde el uso de glucocorticoides pueda causar efectos no deseados.

Pueden reportarse trastornos oculares con el uso de corticosteroide sistémico y tópico. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otros trastornos oculares, el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo para su evaluación sobre posibles causas, las cuales pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades de afección rara tales como coriorretinopatía serosa central (CSCR) [por su sigla en inglés] la cual ha sido reportada después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

La reducción de la función hepática puede afectar la eliminación de glucocorticoides que incluye a la budesónida, que causa una exposición sistémica mayor. Estar atento a posibles efectos secundarios sistémicos. Los potenciales efectos sistémicos incluyen glaucoma.

Cuando el tratamiento se va a discontinuar, puede ser preferible la reducción gradual de la dosis, a discreción del médico tratante.

El tratamiento con CORTIMENT®^{MMX} comprimidos resulta en una mayor reducción de los niveles de esteroides sistémicos que con la terapia glucocorticoide oral convencional. La sustitución por otra terapia esteroide puede dar como resultado síntomas relacionados con el cambio en los niveles de esteroides sistémicos. Algunos pacientes pueden presentar un malestar general durante el proceso de retiro de la droga, ej., dolor en músculos y articulaciones. Deberá sospecharse de un efecto insuficiente general de glucocorticoide si, en raras ocasiones, se presentan síntomas tales como cansancio, dolor de cabeza, náusea y vómitos. En estos casos, tal vez sea necesario administrar en forma temporal glucocorticoides sistémicos.

Debido a que los corticosteroides son conocidos por tener efectos inmunológicos, la coadministración de CORTIMENT®^{MMX} comprimidos posiblemente reduzca la respuesta inmunológica a las vacunas. La administración concomitante de ketoconazol u otros potentes inhibidores de CYP3A4 deben evitarse. Si esto no es posible, el periodo entre tratamientos debe ser lo más extenso posible y también debe considerarse la posibilidad de administrar una reducción en la dosis de CORTIMENT®^{MMX} (ver también la sección “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).

Después de una ingesta abundante de jugo de pomelo (el cual inhibe la actividad del CYP3A4 predominantemente en la mucosa del intestino), la exposición sistémica de budesonida oral aumentó aproximadamente al doble. Como ocurre con otras drogas que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4, la ingesta regular de pomelos o jugo de pomelo concomitantemente con budesonida debe evitarse (otros jugos tales como jugo de naranja o de manzana no inhiben la actividad del CYP3A4) (ver también la sección “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).

El uso de CORTIMENT®^{MMX} puede derivar en resultados positivos en pruebas de dopaje.

El uso de CORTIMENT®^{MMX} con fines de dopaje puede poner en peligro la salud. CORTIMENT®^{MMX} contiene lecitina (aceite de soja). Si un paciente es hipersensible al maní o la soja este medicamento no debe usarse.

Los comprimidos de CORTIMENT®^{MMX} contienen lactosa monohidrato y no deben ser consumidos por pacientes con problemas hereditarios raros tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Las siguientes advertencias y precauciones han sido generalmente identificadas en los corticosteroides:

- Se observó supresión adrenal cuando los pacientes son transferidos de un tratamiento sistémico con corticosteroides con un efecto sistémico más alto.
- La supresión de la respuesta inflamatoria y del sistema inmunológico aumenta la susceptibilidad de infecciones.

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₅

- Los glucocorticoides pueden causar supresión del eje HPA y reducir la respuesta de estrés. Cuando los pacientes son sometidos a cirugías u otros tipos de estrés, se recomienda un tratamiento de apoyo con glucocorticoide sistémico.
- La varicela y el sarampión pueden tomar una dimensión más grave en pacientes que toman glucocorticoides orales. Se debe tratar de evitar la exposición de pacientes que aún no han contraído estas enfermedades. Si los pacientes se encuentran infectados o se sospecha que están infectados, considerar la reducción o discontinuar el tratamiento de glucocorticoides de acuerdo con el criterio del médico tratante.
- Los efectos sistémicos de los esteroides pueden ocurrir, particularmente cuando se prescribe a altas dosis y por periodos prolongados. Tales efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, densidad mineral ósea disminuida, cataratas, glaucoma y muy raramente un amplio espectro de efectos psiquiátricos/de conducta (*ver la sección “Reacciones Adversas”*).
- Debe tenerse cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con antecedente previo o actual de desórdenes afectivos graves, ya sea en el paciente o en su línea familiar de primer grado.
- El reemplazo de glucocorticoides de alto efecto sistémico en algunas ocasiones puede desenmascarar alergias tales como rinitis y eczemas, que estaban antes controladas con la droga sistémica.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

No se llevaron a cabo estudios de interacción.

La Budesonida se metaboliza vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de estas enzimas son, por ej., ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (que incluye productos que contienen cobicistat) y jugo de pomelo. Es probable que el co-tratamiento con inhibidores CYP3A4 aumente varias veces la exposición sistémica de la budesonida así como el riesgo de efectos secundarios sistémicos (*ver sección “Advertencias y precauciones”*). Debe evitarse la combinación a menos que el beneficio supere el riesgo aumentado de efectos secundarios del corticosteroide, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para observar los efectos secundarios del corticosteroide. Si los tratamientos se combinan, el periodo entre la dosis de los tratamientos combinados debe ser lo más extenso posible y también deberá tenerse en cuenta una reducción de la dosis de budesonida. Es poco probable que la budesonida provoque inhibición sobre el metabolismo de otras drogas por el CYP3A4, ya que la budesonida tiene poca afinidad con la enzima

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

Las interacciones de corticosteroides que pueden presentar un daño significativo a los pacientes seleccionados son aquellos relacionados con glucósidos cardíacos (efecto aumentado debido a reducidos niveles de potasio) y diuréticos (eliminación aumentada de potasio).

Se han reportado niveles elevados en plasma y efectos exacerbados de corticosteroides en mujeres que también recibían estrógenos y anticonceptivos esteroides, pero no se observó este efecto con la budesonida y la ingesta concomitante de una combinación de dosis baja de anticonceptivos orales.

A pesar de que no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos puede reducir la absorción de budesonida, en común con otras drogas. Por lo tanto, estas preparaciones no deberían tomarse en forma simultánea, sino al menos con dos horas de diferencia. Con las dosis recomendadas, el omeprazol no tuvo efecto sobre la farmacocinética de budesonida oral, mientras que la cimetidina tuvo un efecto leve, pero clínicamente insignificante.

Debido a que la función adrenal puede verse suprimida, una prueba de estimulación de la ACTH [Hormona adrenocorticotrópica, *por su sigla en inglés*] a fin de diagnosticar la insuficiencia suprarrenal puede arrojar falsos resultados (valores bajos).

Embarazo

Los datos del uso de budesonida inhalada en un gran número de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos. A pesar de que no existen datos de embarazos después de la administración oral, la biodisponibilidad luego de una administración oral es baja. Los experimentos en animales, con alta exposición, demostraron que los corticosteroides son peligrosos (*ver sección "Datos preclínicos de seguridad"*). CORTIMENT®^{MMX} debe usarse durante el embarazo únicamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

La budesonida se excreta por la leche materna.

El tratamiento de mantenimiento con budesonida inhalada (200 o 400 microgramos dos veces al día) en mujeres asmáticas en periodo de lactancia derivaron en una exposición sistémica insignificante de la budesonida en los lactantes.

En un estudio farmacocinético la dosis diaria estimada del lactante fue de 0,3% de la dosis materna diaria para ambos niveles de dosis, y la concentración promedio en plasma en los lactantes se estimó en 1/600 de las concentraciones observadas en el plasma materno, lo que supone una biodisponibilidad oral completa del lactante.

Las concentraciones de budesonida en las muestras de plasma del lactante fueron todas menores al límite de cuantificación. En base a la información derivada de la budesonida inhalada y al hecho de que la budesonida exhibe propiedades farmacocinéticas lineales dentro de los intervalos de dosis terapéuticas después de su inhalación, las administraciones oral y rectal de budesonida, a dosis terapéuticas, en la exposición al lactante se consideran bajas. Esta información respalda el uso continuado de budesonida, en administraciones oral y rectal, durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de CORTIMENT®^{MMX} sobre la fertilidad en humanos. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas después del tratamiento con budesonida.

Efecto sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas con el uso de CORTIMENT®^{MMX}. Cuando se manejen vehículos o se utilicen maquinarias se deberá tener en cuenta que ocasionalmente pueden ocurrir mareos o cansancio (*ver sección "Reacciones Adversas"*).

Reacciones adversas

En la Tabla 2, puede observarse un resumen de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos.

Las reacciones adversas al fármaco reportadas para la clase terapéutica se presentan en la Tabla 3. En los estudios clínicos en fase II y III, la incidencia de eventos adversos para CORTIMENT®^{MMX} comprimidos, con dosis recomendadas de 9 mg/día, fue similar a placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados en intensidad y de naturaleza no seria.

Las reacciones adversas reportadas se listan de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM₇

Tabla 2: Eventos Adversos relacionados con la droga CORTIMENT®^{MMX} reportados durante los estudios clínicos en más de un caso (N=255).

Clasificación MedDRA por órganos del sistema	Término Preferido para la Reacción Adversa al Fármaco	
	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones		Influenza
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		Leucocitosis
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de ánimo alterado
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Náusea, Dolor abdominal superior, Distensión abdominal, Dolor abdominal, Sequedad de la boca, Dispepsia	Flatulencia
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	Acné	
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Mialgia	Dolor de espalda, Espasmos musculares
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga	Edema periférico
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre	

Tabla 3. Eventos reportados para la clase terapéutica (agentes antiinflamatorios intestinales, corticosteroides que actúan localmente, budesonida)

Clasificación MedDRA por órgano del sistema	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinológicos	Características Cushingoides			Retraso del crecimiento en niños*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalemia			
Trastornos psiquiátricos	Cambios de conducta tales como nerviosismo, insomnio y cambios de humor, Depresión	Hiperactividad psicomotora, Ansiedad	Agresión	
Trastornos del sistema nervioso		Temblores		
Trastornos de la visión			Cataratas, incluye catarata subcapsular Glaucoma Visión borrosa (ver también la sección 4.4)	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones			
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia			
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	Reacciones en la piel (urticaria, exantema)		Equimosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Calambres musculares			
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Trastornos menstruales			

* Debe tenerse en cuenta que CORTIMENT®^{MMX} no está recomendado para el uso en niños (ver sección "Posología – Modo de administración").

La mayoría de los eventos adversos mencionados en este prospecto, también pueden ocurrir en otros tratamientos con glucocorticoides.

Pueden ocurrir efectos secundarios típicos de glucocorticosteroides sistémicos (ej., características cushingoides y retraso del crecimiento). Estos efectos secundarios dependen de la dosis, duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con corticosteroides y sensibilidad individual.

Población pediátrica:

No se cuenta con información disponible.

Reporte de reacciones adversas sospechadas:

Es importante reportar reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento. Esto permite un monitoreo continuo del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar toda sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

En muy raras ocasiones, la lecitina (soja) puede provocar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene gluten.

Sobredosis

Debido a la baja disponibilidad sistémica de budesónida, una sobredosis aguda, incluso con dosis muy altas, es muy poco probable que ocasione una crisis clínica aguda. En caso de una sobredosis aguda, no se cuenta con un antídoto específico disponible. El tratamiento consiste en una terapia sintomática de contención.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentación

Estuches conteniendo 20, 30, 50, 60 u 80 comprimidos de liberación prolongada.

Condiciones de conservación y almacenamiento

El producto debe conservarse/almacenarse a menos de 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N °: 57944

Fabricado en Italia: Vía C Colombo, 1 Lainate, Milán – Italia.

Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.

FECHA DE REVISIÓN LOCAL: Jul23

CCDS V.2.0

CPP DEU

SPC DEU

RE-2024-47980590-APN-DTD#JGM
10



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-115000474- FERRING - Prospectos -Certificado N57.944

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:39:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 13:39:52 -03:00